

**EINFLUSS VON ^{60}Co - GAMMA - BESTRAHLUNG EINES
UTERUSHORNES TRÄCHTIGER RATTEN AUF DIE
INSTRUMENTELLE VERHALTENSLEISTUNG
DER NACHKOMMEN**

THOMAS MATTERN

Aus dem Institut für Strahlenbiologie
Leiter: Prof. Dr. Dr. U. Hagen
der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH (GSF)
Neuherberg
vorgelegt über Prof. Dr. K. Tempel
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. R. Schulz

Einfluß von ^{60}Co -Gamma-Bestrahlung e i n e s Uterushornes
trächtiger Ratten auf die instrumentelle
Verhaltensleistung der Nachkommen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Thomas Mattern
aus Ebertsheim

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. K. Tempel

Korreferent: Prof. Dr. J. Meyer

Tag der Promotion: 25. Juli 1986

VERZEICHNIS

1. ALLGEMEINE BEMERKUNGEN

2. VERFAHREN

2.1. Versuchsaufbau

2.2. Versuchsmittel

2.3. Versuchsdurchführung

2.4. Versuchsauswertung

2.5. Fehleranalyse

2.6. Ergebnisse

2.7. Diskussion

2.8. Zusammenfassung

2.9. Literaturverzeichnis

2.10. Anlagen

3. ERGEBNISSE

3.1. Versuchsaufbau

3.2. Versuchsmittel

3.3. Versuchsdurchführung

3.4. Versuchsauswertung

3.5. Fehleranalyse

3.6. Ergebnisse

3.7. Diskussion

3.8. Zusammenfassung

3.9. Literaturverzeichnis

3.10. Anlagen

3.11. Versuchsaufbau

3.12. Versuchsmittel

3.13. Versuchsdurchführung

3.14. Versuchsauswertung

3.15. Fehleranalyse

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. P R O B L E M S T E L L U N G	1
2. E I N L E I T U N G	2
2.1. Ionisierende Strahlung	2
2.1.1. Definition	2
2.1.2. Wechselwirkung von Röntgen- und Gammastrahlung mit Materie	3
2.1.3. Dosisbegriffe	4
2.2. Allgemeine Strahlenbelastung	6
2.3. Kleine Strahlendosen	8
2.4. Embryonale Entwicklungsphasen	9
2.5. Pränatal induzierte Strahlenschäden während der Organogenese	11
2.6. Verhaltensänderungen nach pränataler Strahlenbelastung	13
3. M A T E R I A L u n d M E T H O D E N	17
3.1. VORVERSUCH	17
3.1.1. Tiere	18
3.1.2. Hilfsmittel	18
3.1.3. Haltung	19
3.1.4. Zucht	19
3.1.5. Behandlung	20
3.2. HAUPTVERSUCH	22
3.2.1. Tiere	23
3.2.2. Hilfsmittel	23
3.2.3. Haltung	23
3.2.4. Zucht	23
3.2.5. Behandlung	25
3.2.5.1. Anatomie	25
3.2.5.2. Fixation	25
3.2.5.3. Bestrahlung	26
3.2.5.4. Dosimetrie	26

3.2.6.	Geburt	28
3.2.7.	Sectio caesarea	29
3.2.8.	Aufzucht und Auswahl der Tiere für die Verhaltenstests	30
3.2.9.	Verhaltenstests	31
3.2.9.1.	Apparative Ausstattung	31
3.2.9.2.	Testprogramme	32
3.2.9.3.	Auswertungsmodus	34
3.2.9.4.	Statistische Überprüfung	37
3.3.	ZUSÄTZLICHE UNTERSUCHUNGEN	39
3.3.1.	Barrentest	39
3.3.2.	Körper- und Hirngewichte	41
4.	ERGEBNISSE	42
4.1.	VORVERSUCH	42
4.1.1.	Gewichtsentwicklung der Muttertiere: 11.-14. Tag p.c.	42
4.1.2.	Gewichtsentwicklung der Nachkommen	42
4.2.	HAUPTVERSUCH	43
4.2.1.	Verlauf der Gravidität und Gewichts- entwicklung der Muttertiere	43
4.2.2.	Geburt	44
4.2.3.	Wurfgröße und Einzeltiergewichte am 1. Tag p.p.	44
4.2.4.	Aufzucht	45
4.2.4.1.	Aufzuchtleistung der Muttertiere	45
4.2.4.2.	Entwicklung der Jungtiere bis zum Absetzen	46
4.2.5.	Gewichtsentwicklung der Versuchstiere bis zum Beginn der Verhaltenstests	47
4.2.6.	Lernleistung und Aktivität	48
4.2.6.1.	Gesamtleistung und Aktivität am Ende jeder Testsitzung	48
4.2.6.2.	Tagesleistung, Aktivität und Leistungssteigerung	49
4.2.6.3.	Leistungs- und Aktivitätsverlauf über 3 Tage	51

4.2.7.	Hell-Dunkel-Diskriminierung	54
4.2.8.	Gewichtsentwicklung während der Tests	54
4.2.9.	Vergleich der Tagesleistung von bestrahlten und unbestrahlten Wurfgeschwistern	56
4.2.10.	Leistungsstreuung bei verwandten und nichtverwandten Würfen	57
4.3.	ERGEBNISSE DER ZUSÄTZLICHEN UNTERSUCHUNGEN	58
4.3.1.	Barrentest	58
4.3.2.	Hirn- und Körpergewichte	58
5.	D I S K U S S I O N	60
5.1.	Gewichtsentwicklung der Muttertiere im Vor- und Hauptversuch	60
5.2.	Wurfgröße, Neugeborenenengewicht und Aufzuchtleistung	61
5.3.	Gewichtsentwicklung bis zum Versuchsende	61
5.4.	Verhaltenstests	63
5.4.1.	Lernleistung und Aktivität	63
5.4.2.	Streuung der Lernleistung	72
5.5.	Barrentest	73
6.	Z U S A M M E N F A S S U N G	74
7.	S U M M A R Y	75
8.	A B B I L D U N G E N und T A B E L L E N	76
8.1.	Abbildungen	76
8.2.	Tabellen	104
9.	L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	115
	DANKSAGUNG	
	LEBENS LAUF	

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BH	= Bestrahltes Horn (im Text)
BM	= Bestrahlte Muttertiere (im Text)
D	= Hell-Dunkel-Diskriminierung
DRH	= Lernprogramm: Differential Reinforcement of high rate
DRL	= Lernprogramm: Differential Reinforcement of low rate
H	= Äquivalentdosis
HD-min	= Mindestanzahl von Hebeldrücken zur Erlangung einer Belohnung
HD-off	= Hebeldrücke in den Dunkelphasen
HD-on	= Hebeldrücke in den Hellphasen
HDS	= Hebeldrucksumme
KH	= Kontrollhorn (im Text)
KO	= Kontrollen
L	= Lernleistung
L(BH/KH)	= Leistungsvergleich bestrahlter und unbestrahlter Geschwister
LS	= Leistungssteigerung
MEZ	= Mitteleuropäische Zeit
MN	= Muttertiere mit Narkose fixiert
MO	= Muttertiere ohne Narkose fixiert
Mod.	= Modell
p	= Irrtumswahrscheinlichkeit
p.c.	= post conceptionem
p.p.	= post partum
PT	= Preliminary training
q	= Bewertungsfaktor für ionisierende Strahlung zur Ermittlung der Äquivalentdosis
RBW	= Relative biologische Wirksamkeit
RI	= Reinforcement
S	= Streuung der Lernleistung
SH	= Scheinbestrahlte Tiere (im Text)
TLD	= Thermolumineszenzdosimeter
Wo	= Woche
ZNS	= Zentralnervensystem

1. PROBLEMSTELLUNG

Ionisierende Strahlen, eingesetzt in Diagnose und Therapie, helfen täglich, Leben zu retten. Sie sind ein unverzichtbarer Bestandteil der Medizin geworden. Die Vorteile einer sicheren, schnellen und akkuraten Methode zur Diagnosesicherung überwiegen die Nachteile der hierbei eingesetzten Strahlendosen, die vom erwachsenen Individuum ohne signifikante Schäden, so weit bekannt ist, toleriert werden.

Der Embryo oder Fetus ist jedoch während seiner Entwicklung im Mutterleib im höheren Maße strahlenempfindlich. Höhere Strahlendosen, zu einem bestimmten Gestationszeitpunkt appliziert, können zu voraussagbaren Mißbildungen führen. Auch bei geringeren Dosen sind makroskopisch und mikroskopisch nicht verifizierbare subtile Schäden nicht auszuschließen, die sich oft nur in latenten b.z.w. funktionellen Störungen äußern, wie zum Beispiel in Form einer verzögerten postpartalen Reifung oder eines veränderten Verhaltens.

In früheren Untersuchungen wurde das Lernverhalten von pränatal am 11., 13. oder 16. Gestationstag mit 0.6 Gy (1 Gy/min) bestrahlten Ratten überprüft. Die mit Hilfe der operanten Konditionierung in Skinner-Boxen gewonnenen Leistungsdaten dieser Tiere wiesen jedoch eine beträchtliche inter-individuelle Streuung auf, die in der vorliegenden Arbeit durch den Vergleich zwischen bestrahlten und unbestrahlten Geschwistern verringert werden sollte. Bei trächtigen Ratten wurden daher am 11. Tag post conceptionem nur die Embryonen des rechten Uterushornes mit 0.6 Gy (1.05 Gy/min) bestrahlt. Zusammen mit den unbestrahlten Geschwistern aus dem linken Uterushorn wurden sie am 22. Tag p.c. mittels Kaiserschnitt entwickelt. Am 11. Tag p.c. in utero scheinbestrahlte und völlig unbehandelte, per vias naturales geborene Tiere, dienten hierbei als zweite und dritte Kontrollgruppen.

2. EINLEITUNG

2.1. Ionisierende Strahlung

2.1.1. Definition

Strahlung ist die Ausbreitung von Energie im Raum.

Ionisierende Strahlung ist die räumliche Ausbreitung einer Energieform mit der Fähigkeit, den Atomen des durchstrahlten Mediums Hüllenelektronen zu entreißen, diese also zu ionisieren (Tempel, 1983).

Beschleunigte geladene Atombausteine, die genügend kinetische Energie besitzen, um beim Auftreffen auf Materie Ionisationsarbeit zu verrichten, nennt man korpuskuläre- oder direkt ionisierende Strahlung.

Röntgen- und Gammastrahlung sind energiereiche Wellenstrahlungen, auch Photonen oder Quantenstrahlung genannt. Da die Photonen selbst keine elektrische Ladung tragen und beim Durchgang durch Materie keine direkte Ionisation hervorrufen, bezeichnet man diese Strahlung als indirekt ionisierende Strahlung (Tempel, 1983), deren Wirkung auf der Auslösung energiereicher Sekundärelektronen beruht (Feine und Winkel, 1980).

Gammastrahlung ist die in der Regel im Zusammenhang mit Kernumwandlungen (radioaktiver Zerfall) emittierte Überschußenergie in Form von Photonen, durch deren Abgabe die vorliegenden instabilen Kernzustände (z. B. Kobalt 60 beim Übergang zu Nickel 60) in eine stabile Grundform übergehen (Tempel, 1983).

2.1.2. Wechselwirkung von Röntgen- und Gammastrahlung mit Materie

Photoeffekt

Ein kernnahes Elektron der K-Schale übernimmt die gesamte Energie des auftreffenden Strahlenquants und wird dabei aus dem Atom herausgeschleudert. Seine kinetische Energie ist die um die Bindungsenergie verminderte Quantenenergie, die über Sekundärionisation an das durchstrahlte Medium abgegeben wird. Je höher die Elektronen-Bindungsenergie ist (abhängig von der positiven Kernladung und somit von der Ordnungszahl der durchstrahlten Materie), desto stärker wird die einfallende Quantenstrahlung geschwächt.

Compton-Effekt

Bei höherer -und damit nicht mehr in der Größenordnung der Elektronen-Bindungsenergie liegender- Strahlungsenergie verhalten sich Photonen und Elektronen bei ihrem Zusammenreffen wie freie Teilchen. Ein Teil der Quantenenergie wird auf ein Elektron übertragen, während das um diesen Energiebetrag verminderte Photon in seiner Ausbreitungsrichtung abgelenkt wird. Der Ablenkungswinkel beider "Teilchen" ist energieabhängig. Mit steigender Energie werden beide Partner mehr und mehr in Ausbreitungsrichtung der Primärstrahlung abgelenkt.

Diese Streuung in Richtung des Nutzstrahlbündels tritt zum Beispiel vermehrt bei Quantenenergien des Kobalt 60 auf. Durch Ablenkung des Elektrons wird dessen Energie direkt an das umgebende Gewebe übertragen. Das gestreute Quant kann erneut mit Materie in Wechselwirkung treten.

Paarbildung

Bei Strahlenenergien von mehr als 1.02 MeV kann die gesamte Quantenenergie zur Bildung eines Elektron-Positron-Paares verbraucht werden, die ihrerseits die aufgenommene kinetische Energie durch Ionisation des umgebenden Mediums abgeben. Nach dem Verlust der kinetischen Energie verbindet sich das Positron mit einem Elektron, und beide zerstrahlen in Form zweier, in entgegengesetzter Richtung "auseinanderfliegender" Röntgenquanten, die wiederum mit den Absorptionsmedium in Wechselwirkung treten können (Feine und Winkel, 1980; Tempel, 1983).

2.1.3. Dosisbegriffe

Um Strahlung mess- und vergleichbar zu machen, wurden verschiedene Dosisbegriffe eingeführt (Niemann, 1982).

Energiedosis

Pro Massenelement absorbierte und somit mit dieser in Wechselwirkung tretende Strahlenenergie.

SI-Einheit: Gray (Gy)

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$$

Alte Einheit: Rad (rd) = Radiation absorbed dose

$$1 \text{ rd} = 0.01 \text{ Gy}$$

Ionendosis

Ladung der Ionen eines Vorzeichens, die bei der Bestrahlung einer bestimmten Luftmasse in einer Ionisationskammer mit bestimmtem Volumen entsteht.

SI-Einheit: C/kg

Alte Einheit: R = Röntgen

$$1 \text{ R} = 2.58 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$$

Umrechnung von Ionendosis in Energiedosis:

Gleichbleibende Strahlenqualität (z.B. mittelharte bis harte Röntgenstrahlung) vorausgesetzt, gelten hier materialabhängige Faktoren:

In Luft: $1 \text{ R} = 0.877 \text{ rd}$

In Wasser und Gewebe: $1 \text{ R} = 0.93 - 0.98 \text{ rd}$

oder: $1 \text{ C/kg} = 36 - 38 \text{ Gy}$

Äquivalentdosis:

Unterschiedliche Strahlenarten können trotz gleicher Energiedosis unterschiedliche Wirkung in durchstrahltem Gewebe hervorrufen. Bei äußerlich auftreffenden Strahlen wird diese Wirkung (relative biologische Wirksamkeit = RBW) mit dem dimensionslosen Faktor "q" charakterisiert. Das Produkt aus Bewertungsfaktor "q" und der Energiedosis "D" wird als Äquivalentdosis "H" bezeichnet:

$$H = D \times q$$

SI-Einheit: Sievert (Sv)

Alte Einheit: rem = Röntgen equivalent man

$1 \text{ rem} = 0.01 \text{ Sv}$

2.2. Allgemeine Strahlenbelastung

Die Strahlenbelastung der Lebewesen lässt sich unterteilen in die Belastung aus natürlichen und künstlichen Strahlenquellen. Zu den natürlichen Strahlenquellen zählt man:

- kosmische Strahlung
- terrestrische Strahlung
- inkorporierte, natürliche radioaktive Stoffe

Die künstliche Strahlenbelastung erfolgt etwa durch:

- kerntechnische Anlagen
- radioaktive Stoffe, ionisierende Strahlen
(aus Forschung, Technik, Industrie)
- berufliche Strahlenexposition
- medizinische Exposition
- fall-out bei Kernwaffenversuchen

1979 betrug die genetisch signifikante Strahlenbelastung der Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland 1.7 mSv/a (170 mrem/a), wobei der Anteil natürlicher Strahlenquellen 1.1 mSv/a und künstlicher Strahlenquellen 0.6 mSv/a betrug (Tempel, 1983).

34% (0.57 mSv) der jährlichen Gesamtbelastung kann bei dem ständigen Aufenthalt in Häusern durch natürliche radioaktive Stoffe, die in Baumaterialien enthalten sind, entstehen.

Etwa 1% beträgt der Anteil von Kernkraftwerken und radioaktivem Fall-out in der BRD, während langlebige Isotope (Strontium 90, Plutonium), die durch oberirdische Kernwaffentests von 1945 - 1962 in die Atmosphäre und Umwelt gelangten, heute noch etwa 3% der jährlichen Gesamtbelastung in den USA ausmachen (Marx, 1979).

Ionisierende Strahlen, die in der Medizin eingesetzt werden, stellen mit ca. 45% (0.5 mSv/a) den größten Anteil an der Gesamtbelastung.

Die Strahlenbelastung des Patienten bei diagnostischen Aufnahmen liegt jedoch um ein Vielfaches höher. Sie kann bei Röntgenuntersuchungen Werte von 300 mSv erreichen (Stieve, 1981). Beispiele für die Exposition einzelner Organe zeigt die nachfolgende Zusammenstellung:

Aufnahme der Lunge: 1.4 mSv

Aufnahme des Abdomen: 12 mSv

Nierenangiographie: 300 mSv

Dabei kann es bei einer nicht erkannten Schwangerschaft oder aus vitaler Indikation trotz Schwangerschaft zu einer Strahlenexposition des Embryos kommen. Je nach Ausrichtung des Nutzstrahlenbündels und Art der Untersuchung kann dies zu beträchtlichen Belastungen des Fötus führen. Beispiele hierfür sind in Tab. 1 aufgeführt.

Für beruflich strahlenexponierte Frauen im gebärfähigen Alter limitieren die Strahlenschutz- und Röntgenverordnung (StrlSchV u. RöV) die maximale Gonadendosis auf 5 mSv pro Monat (1/10 des Jahresgrenzwertes). Nach erkannter Schwangerschaft darf die Frau sich nicht mehr im Kontrollbereich zum Zwecke einer Tätigkeit aufhalten, so daß eine Strahlenexposition des Embryos auf Grund einer beruflichen Tätigkeit der Mutter stets unterhalb von 10 mSv liegen wird (SSK- Bericht, 1984). Die in Tab. 1 angegebenen Äquivalentdosen liegen damit zum Teil deutlich über den Grenzwerten, die durch die Rechtsverordnungen (StrlSchV u. RöV) zum Schutz des Ungeborenen noch zugelassen werden.

2.3. Kleine Strahlendosen

Der Begriff "Kleine Strahlendosen" wird je nach Anwendungsbereich unterschiedlich definiert (Rugh, 1962). So zählt der Strahlentherapeut Dosen von 2 Gy zu diesem Bereich. Der Histologe setzt die Grenze bei einer um den Faktor 10 verminderten Dosis (0.22 Gy) fest, da bei dieser Größenordnung etwa die Hälfte bestrahlter Spermatogonien zu Grunde geht; der Hämatologe limitiert diesen Dosisbereich auf 0.12 Gy, d.h. eine Dosis, nach der eine leichte Lymphopenie festzustellen ist. Rugh (1962), der Mäuseembryonen zu einem bestimmten Gestationszeitpunkt mit 0.15 Gy bestrahlt hatte, beobachtete bei diesen danach Exencephalie und stellte sich die Frage, ob es gerechtfertigt sei, solche Dosisbeträge in Bezug auf die embryonale Entwicklung noch mit "kleine Strahlendosen" zu bezeichnen.

Japanische Frauen, die in der 6. - 15. Schwangerschaftswoche im Zusammenhang mit den Atombombenabwürfen in Hiroshima und Nagasaki mit Strahlendosen von 0.5 Gy - 2 Gy belastet worden waren, brachten Kinder mit kleinem Kopfumfang (Microcephalie) und zum Teil schweren geistigen Schäden zur Welt (Blot u. Miller, 1973; Miller u. Mulvihill, 1976; Kerr, 1979; Otake u. Schull, 1984).

Ordj et al. (1982) stellten bei Totenkopffäffchen, die pränatal durch Gammastrahlung aus einer Kobalt-60-Quelle mit 0.5 oder 1 Gy belastet worden waren, defizitäre Koordinationfähigkeit, verminderte Lernleistung und geringere Gewichtszunahme post partum fest.

Die teratogene Wirkung einer bestimmten Dosis, die von subtilen, histologisch nicht verifizierbaren Veränderungen bis zu schweren Mißbildungen reichen kann, ist jedoch von der Entwicklungsphase des Embryos während der Strahlenbelastung abhängig.

Schon 1906 wurde von Bergonie und Tribondeau die These aufgestellt, daß sich die Strahlenempfindlichkeit der Gewebe proportional zu ihrer Vermehrungstätigkeit und umgekehrt proportional zum Grad ihrer Differenzierung verhält (Fritz-Niggli, 1959). Dies gilt auch besonders für den sich entwickelnden Embryo, der keine homogene Einheit, sondern ein Mosaik aus sich unterschiedlich schnell teilenden und je nach Entwicklungsphase unterschiedlich differenzierten und damit vulnerablen "Zellverbänden" darstellt.

2.4. Embryonale Entwicklungsphasen

Art und Umfang teratogener Strahlenwirkungen werden bestimmt durch die Strahlendosis und die Entwicklungsphase des Keimes zum Zeitpunkt der Exposition. Ohne Kenntnis dieser Faktoren ist die Risikoanalyse einer pränatalen Strahlenbelastung nicht durchführbar (SSK-Bericht, 1984). Die pränatale Entwicklung wird in drei große Entwicklungsabschnitte eingeteilt:

- Präimplantationsperiode (Blastogenese)
- Organbildungsperiode (Organogenese)
- Fetalperiode (Fetogenese)

Die homologen Entwicklungsstadien und ihre zeitliche Länge werden in Tab. 2 für Maus, Ratte und Mensch dargestellt und im folgenden besprochen.

Präimplantationsphase

Nach dem Eintritt des Spermiums in die Oozyte beendet diese die 2. Reifeteilung. Die während der Tubenwanderung ablaufende Furchungsteilung führt zur Ausbildung des Morula-keimes, daran anschließend wird die Blastozyste gebildet und nach Differenzierung in Embryo- und Trophoblast lagert sich der Trophoblast an die Uterusschleimhaut an.

Der Embryoblast beginnt sich in die Keimblätter zu differenzieren, und es erfolgt die Voranlagenbildung. Am Ende dieser Induktionsphase können Kopffortsatz, Herzanlage und Chordastrang unterschieden werden.

Organbildungsperiode

Hier erfolgt die Ausbildung der Organanlagen aus den Voranlagen. Im Zuge der Neurulation bildet sich durch Einwölbung der Neuralplatte und Leistenschluß das Neuralrohr mit Vorderhirnanlage. Es kommt zur cephalo-caudalen Krümmung des Embryos, gleichzeitig vereinigen sich Gehirn- und Caudalanlagen. Erst am Ende dieser Frühphase beginnen sich die craniale Neuropore zu schließen, und die Ausformung von drei primären Hirnbläschen.

Einem cranio-caudal abfallenden Gradienten folgend beginnt in der Hauptorganbildungsperiode die Differenzierung der einzelnen Organe.

Fetalperiode

Dieses Entwicklungsstadium zeichnet sich vor allem durch intensives Organwachstum aus.

(SSK-Bericht, 1984)

2.5. Pränatal induzierte Strahlenschäden während der Organogenese

Die Organbildungsperiode ist besonders sensibel für die Induktion von Mißbildungen und Schäden am Zentralnervensystem (ZNS). Die Neuroblasten, die sich während der Embryonalphase differenzieren, können bereits durch eine Dosis von 0.25 Gy abgetötet werden. Damit sind sie um den Faktor 400 (Rugh, 1971) bis 1000 (Konermann, 1976) empfindlicher als die Neurone zu denen sie sich entwickeln. Sie treten sehr früh (Maus: 7. Tag p.c.; Ratte: 9. Tag p.c.; Mensch: 18. Tag p.c.) in Erscheinung und sind danach während der ganzen Gestation bis hinein in die Neugeborenenphase vorhanden.

Während der Organbildungsperiode sind diese Zellen auf einen kleinen Raum konzentriert und in einer Vielzahl vorhanden, sodaß je nach Strahlendosis unterschiedliche Defekte oder Mißbildungen des ZNS auftreten können (Rugh, 1971).

Für strahleninduzierte Mißbildungen am Gehirn haben Hicks (1953) für die Ratte, Dekaban (1968a; 1968b) für Mensch und Maus und Brent (1980) für Mensch und Ratte Zeittafeln aufgestellt, die die hohe Strahlensensibilität der Gehirnentwicklung während der Organbildungsperiode aufzeigen.

Nach Dosen von 1.0 - 4.0 Gy (gemessen in Luft) beispielsweise beobachtete Hicks (1953) nach Bestrahlung von Rattenembryonen am 9. Tag p.c. bei diesen Anencephalie und nach Belastungen am 11. Tag und 12. Tag p.c. Hydrocephalus, Exencephalie und Encephalocele.

Bei der Maus traten diese Mißbildungen, bedingt durch die kürzere Gestationszeit, etwa zwei Tage früher, vom 7. - 10. Gestationstag auf (Dekaban, 1968b).

In einer Fallstudie von diagnostischen und therapeutischen Expositionen mit 2 - 3 Gy (gemessen in Luft) während der homologen pränatalen Entwicklungsphase des Menschen (4. - 11. Woche p.c.) stellte Dekaban (1968a) immer wieder die gleichen Schädigungsmuster bei den Neugeborenen fest. Mit besonders hoher Frequenz traten in diesen Fällen Microcephalie, Microphthalmie und geistige Retardierung auf.

In einem Dosisbereich von 0.1 Gy bis 0.4 Gy, in dem keine groben Mißbildungen postnatal festgestellt werden konnten, deckten histologische Untersuchungen die pränatalen Strahlenschäden auf (Hicks, D'Amato, 1978; Wilson et al., 1953). So stellten Berry und Eayrs (1963) eine reduzierte Anzahl der Cortex-Schichten und verkürzte sowie abnormal verzweigte Neuronendendrite nach pränataler Röntgenbestrahlung fest. In ihrem Umfang verminderte Cortex-Schichten, gestörter zytoarchitektonischer Cortex-Aufbau nach in utero Bestrahlung beobachteten auch andere Autoren (Alexandrovskaja, 1961; Brizzee et al., 1961, 1964, 1967; Hicks et al, 1959, 1963, 1978). Die Ursache dieser Störungen konnte anhand autoradiographischer Untersuchungen nach Strahlenexpositionen aufgedeckt werden (Berry u. Rogers, 1965; Wegner, 1968; Wegner u. Mecking, 1969). Die genannten Autoren wiesen einen durch die Strahlung verursachten selektiven Verlust von Neuroepithel- und postmitotischen Wanderzellen in den periventrikulären Bildungszone nach, deren Fehlen sie für die Störungen im Cortex-Aufbau verantwortlich machten.

In der höchst strahlensensiblen Organbildungsperiode besitzt der Embryo aber auch die Fähigkeit zur weitgehenden Regeneration strahleninduzierter Schäden (Balla et al., 1981 u. 1983; D'Amato, 1982; D'Amato u. Hicks, 1980a). So können speziell durch kleine Dosen gesetzte Schäden weitgehend repariert werden und postnatal weder makroskopisch noch histologisch nachgewiesen werden, sie können sich aber in neuralen Funktionsstörungen (Kimmeldorf u. Hunt, 1965) äußern.

Neurophysiologische Tests (Elektrocardio-, Elektroencephalound Elektroretinogramm) und neuromuskuläre Tests (z.B. Koordinationstests) bieten eine, Verhaltenstests eine andere Möglichkeit solche Funktionsdefizite postnatal aufzudecken.

2.6. Verhaltensänderung nach pränataler Strahlenbelastung

Die Verhaltensteratologie ist ein Wissenschaftszweig, der erst seit etwa 20 Jahren besteht und dessen Erkenntnisse von Leonard (1985) zusammengefaßt wurden. Sie befaßt sich mit der Identifikation von pränatal einwirkenden Noxen, die bei den Nachkommen ein abnormes Verhalten bzw. funktionelle Störungen verursachen. Dabei geht man von der Voraussetzung aus, daß die postpartal auftretenden Verhaltensdefizite auch dann auftreten, wenn die pränatal gesetzten Schäden makroskopisch und histologisch nicht verifizierbar sind (Barlow u. Sullivan, 1975; Rodier, 1978). Butcher (1975) und Rodier (1978) stellten fest, daß postpartale Funktionsdefizite sensiblere Indikatoren für teratogene Effekte darstellen als physische Mißbildungen.

Auf Grund mehrerer Untersuchungen kamen Vernadakis und Weiner (1974) zu dem Schluß, daß subtile biochemische Veränderungen, die während kritischer Gehirnentwicklungsphasen induziert werden, die Ursache für postpartale Verhaltensänderungen sind.

Coyle et al. (1976) stellten die Bedeutung von verhaltensteratologischen Untersuchungen als unverzichtbare Ergänzung zu morphologischen und biochemischen Verfahren heraus, da gerade das veränderte Verhalten ein hochsensibler Indikator für teratogene Mechanismen sei.

Mehrere Länder, darunter Japan, Großbritannien und Frankreich, nutzten diese neuen Erkenntnisse und schrieben zur Risikoabschätzung bei der Einführung neuer Medikamente, neben den konventionellen Überprüfungsverfahren, auch Verhaltenstests an pränatal behandelten Tieren vor (Vorhees u. Butcher, 1982).

Eine Zusammenfassung der speziellen Literatur über strahleninduzierte Verhaltensänderungen erstellten unter anderen Furchtgott (1963) sowie Hicks und D'Amato (1978).

Viele der dort zitierten Autoren verwandten mehr qualifizierende Testverfahren, wie zum Beispiel das an die Motorik gekoppelte Lernen im Labyrinth oder spezielle Koordinationstests, sowie summarische Motilitätsmessungen.

Zu diesen Testverfahren zählt auch der "Open-field"-Test. Hierbei werden die pränatal belasteten Tiere in die Mitte eines Koordinatennetzes gesetzt. Die Verweildauer in dem "Startfeld" sowie die Anzahl der vor-, seit- und rückwärts überquerten Felder sowie die Häufigkeit bestimmter Verhaltensmuster, wie Putzen, Defäkation und Lautäußerungen, werden festgehalten.

Eine Alternative oder Ergänzung zu den genannten Tests bietet die instrumentelle Konditionierung (engl.: instrumental oder operant conditioning).

E. L. Thorndike (1874 - 1949) entwickelte die erste Versuchsanlage zur operanten Konditionierung, in der er das Verhalten von Katzen, Hunden oder Affen überprüfte. Die hungrigen Versuchstiere saßen in einem Kompartiment eines zweigeteilten Testkäfigs. Durch ein bestimmtes, aktives Verhalten (Betätigen einer Zugschnur oder eines Hebels) öffnete sich die, in die Trennwand eingelassene Tür zum zweiten Kompartiment, in dem die Tiere eine Futterbelohnung vorfanden. "Erforschten" die Probanden bei der ersten Sitzung noch die Startkammer, so verringerte sich diese Latenzzeit in den folgenden Tests. Der Öffnungsmechanismus wurde dann, nach Einnahme der Startposition, sofort betätigt, um zur Futterbelohnung zu gelangen. Die erhaltene Futterbelohnung "Reinforcement" bestärkte somit das gezeigte Verhalten (Angermeier, 1976).

Die unter dem Begriff "Skinnerbox" bekanntgewordene Versuchskammer stellt eine von B. F. Skinner (Geb. 1904) verbesserte Ausführung der Thorndike'schen Apparatur dar (Angermeier, 1976). Das Prinzip der operanten Konditionierung, Bestärkung eines instrumentellen Verhaltens durch eine Belohnung, blieb dabei gleich.

Skinner bezeichnete die bedingten Reflexe bei der klassischen Konditionierung (I. Pawlow, 1848 - 1938) als "Antwortreaktion", da in diesem Fall eine Reaktion (automatisch) auf einen bestimmten Reiz erfolgt. Das operante Verhalten betrachtete er als "Wirkreaktion", ein Verhalten also, das freiwillig gezeigt wird und auf die Umgebung einwirkt (Angermeier, 1976). Folgt unmittelbar auf die Wirkreaktion eine Belohnung, so bestärkt diese das Tier, die gezeigte Verhaltensweise zu wiederholen (Reinforcement), die Anzahl der Wirkreaktionen erhöht sich (Skinner, 1966).

Ferster und Skinner (1957) entwickelten verschiedene Testprogramme für die instrumentelle Konditionierung.

Im DRH-Programm (DRH = Differential Reinforcement of High Rate) wurde eine große Verhaltenshäufigkeit (z.B. mehrmaliges Hebeldrücken pro Zeiteinheit) belohnt.

Die Bestärkung einer geringen Verhaltenshäufigkeit (einhalten einer bestimmten Pause zwischen zwei Hebeldrücken) erfolgte im DRL-Programm (DRL = Differential Reinforcement of Low Rate).

In einem Vortraining (Preliminary Training = PT) gewöhnten die beiden oben genannten Autoren die Tiere an die Testapparatur.

Die Steuerung dieser "Lernprogramme" (PT, DRH, DRL) und Speicherung der anfallenden Daten mittels Mikrocomputer machte es möglich, die Verhaltenstests auch über mehrere Tage und Nächte durchzuführen. Des Weiteren entfallen hierbei die subjektive Beurteilung der Verhaltensleistung und der nicht kalkulierbare Einfluß des Experimentators auf die Testtiere (Bornhausen, 1983).

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand der instrumentellen Konditionierung das Verhalten von pränatal am 11. Gestationstag mit 0.6 Gy bestrahlten Ratten untersucht und mit den Verhaltensleistungen ihrer unbestrahlten Wurfgeschwister, scheinbestrahlten und pränatal nicht behandelten Ratten, verglichen.

3. MATERIAL und METHODEN

3.1.VORVERSUCH

Die Bestrahlung des rechten Uterus am 11. Tag p.c. bei tragenden Ratten erforderte eine exakte, reproduzierbare Ausrichtung des Expositionsfeldes auf die rechte Abdomenhälfte mit der Wirbelsäule als mediale Begrenzung. Selbst eine minimale Eigenbewegung des Tieres mußte somit verhindert werden.

Stresst man jedoch tragende Ratten durch absolute Fixierung, so zeigen diese an den darauffolgenden Tagen ein reduziertes Körpergewicht. Diese Gewichtsreduktion läßt sich ebenfalls bei deren Nachkommen über einige Wochen p.p. nachweisen (Barlow et al., 1978). Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt am 11. Tag p.c. mit deutlich verzögertem Wachstum und einer erhöhten Mortalitätsrate bei den Nachkommen (Goldman u. Yakovac, 1963).

Die gleiche Entwicklung (reduziertes Körpergewicht, Neugeborenensterblichkeit) zeigen auch bestrahlte Muttertiere (Warkany u. Schraffenberger, 1947) und deren Nachkommen (Jensh, 1985; Brent, 1971; Wegner u. Graul, 1964).

In einem Vorversuch sollte daher geklärt werden, ob eine kurzdauernde Äthernarkose den Fixationsstress und dessen Folgen auf die Gewichtsentwicklung der Tiere abschwächen oder beseitigen würde. D'Amato und Hicks (1980b) und New et al. (1976) konnten negative Auswirkungen selbst einer längeren Äthernarkose während der Gravidität auf die Gehirnentwicklung der Föten nicht finden.

3.1.1. Tiere

Im Vorversuch wurden 23 weibliche und 12 männliche Wistar-Ratten der SPF-Zucht Neuherberg verwendet, die zum Zeitpunkt der Belegung 120 ($\pm$ 20) Tage alt waren. Alle weiblichen Tiere waren Nulliparae.

3.1.2. Hilfsmittel

Das Gewicht der Tiere wurde mittels einer elektronischen Waage (Sartorius Mod. 3716 MP) festgestellt, deren Meßbereich von 0,00 g - 120,00 g reichte und durch Umschaltung auf 0,0 g - 1200,0 g erweitert werden konnte. Die Waage war mit einem Rechner (Commodore VC20), einem Diskettenlaufwerk (VC1541) und einem Drucker (Commodore VC1515) verbunden.

Vor jeder Wägung wurden Datum, Tiergruppenbezeichnung, Versuchsbezeichnung und Anzahl der zu wiegenden Tiere in den Rechner eingegeben. Aus 5 Einzelmessungen pro Tier berechnete der Computer den Mittelwert und speicherte diesen mit der Tiernummer auf Disketten (5 1/4-zoll Magnetic-Media-Disketten) ab. Das nach der letzten Wägung ausgedruckte Protokoll enthielt die zu Anfang eingegebenen Daten (s.o.), die mit den individuellen Nummern der Tiere gekennzeichneten Gewichte sowie den sich ergebenden Gruppenmittelwert, Standardabweichung und den mittleren Fehler.

3.1.3. Haltung

In dem schallgedämmten, vollklimatisierten Raum, in dem die Tiere untergebracht waren, herrschte eine Temperatur von 23 C ($\pm$ 2 C) und eine relative Luftfeuchtigkeit von 57 % ($\pm$ 2 %). Einer vierzehnstündigen Hellphase (7.00 Uhr - 21.00 Uhr MEZ) folgte, gesteuert durch eine Zeitschaltuhr (Theben MEM 88a), eine zehnstündige Dunkelphase (21.00 Uhr - 7.00 Uhr MEZ). Eine Umstellung von Sommer- auf Winterzeit (bzw. umgekehrt) erfolgte nicht, sodaß die Tiere während des ganzen Versuches mit einem konstanten Hell-Dunkel- Rhythmus konfrontiert waren. Die Ratten wurden paarweise in wannenförmigen Standard- Makrolon- Käfigen (40cm x 25cm x 15cm) mit Hobelspaneinstreu gehalten. Die Käfige wurden durch verschiebbare Metallgitter abgeschlossen. An den Wänden festinstallierte Metallständer nahmen die Käfige auf, sodaß jeweils sechs Käfige übereinander und vier Käfige nebeneinander eine Einheit von 24 Käfigen bildeten. Daneben, im Abstand von 20 cm, folgte die nächste Einheit mit 24 Käfigen.

Futter und Wasser wurde ad libitum zur Verfügung gestellt. Zweimal pro Woche wurde fehlendes Futter (Altromin Standarddiät Nr.1314 in Pelletform) ergänzt und das Wasser (in Tränkeflaschen) durch frisches Leitungswasser ersetzt. Einmal pro Woche wurden die Tiere in Käfige mit sauberer Einstreu umgesetzt. Um auch bei der Handhabung weitgehend standardisierte Bedingungen zu erzielen, wurden alle Arbeiten von der gleichen Person durchgeführt.

3.1.4. Zucht

Die Zucht erfolgte anhand verschiedener in der Literatur angegebener Methoden (v. Gulden et al., 1975; Hagemann u. Schmidt, 1960; Jung, 1962; UFAW-Handbook, 1976).

Bei der Ratte tritt die Brunst gewöhnlich zwischen 16.00 Uhr und 22.00 Uhr ein und dauert durchschnittlich 13-14 Stunden. Etwa 7.5 bis 12.5 Stunden nach Einsetzen des Östrus ovuliert die Wistar-Ratte spontan (Hagemann u. Schmidt, 1960). In einer Paarungsgruppe, bestehend aus einem Rattenmännchen und sechs bis neun Weibchen, deckt der Bock die sich im Östrus befindenden Weibchen mehrmals hintereinander (UFAW-Handbook, 1976). Da die Ovulation meist nachts stattfindet, wurden die Tiere zwischen 17.30 Uhr und 8.30 Uhr gepaart. Hierzu wurden um 17.30 Uhr je zwei weibliche Tiere zu einem Männchen in den Käfig gesetzt. Am folgenden Tag um 8.30 Uhr wurden die Weibchen in ihre eigenen Käfige zurückgesetzt und ein Vaginalabstrich mittels eines in physiologischer Kochsalzlösung getauchten Wattestäbchens durchgeführt. Waren Spermien im Abstrich vorhanden, wurde das Tier als tragend angesehen. Nach Hagemann u. Schmidt (1960) kommen 97 von 100 Tieren, bei denen Spermien im Abstrich zu erkennen sind, zur Geburt. Positive Tiere wurden am gleichen Tag (Tag 0 der Gestation) gewogen und einzeln in Käfige gesetzt.

3.1.5 Behandlung

Um die 2-3 Monate alten Tiere des Vor- und Hauptversuchs auf reproduzierbare Weise zu fixieren, wurde eine der Anatomie der Ratte angepaßte Fixationsvorrichtung aus Plexiglas gefertigt. Sie bestand aus einer Grundplatte, der Hälfte einer in Längsrichtung halbierten Röhre und 8 Stempeln als Auflage für zwei Bleiplatten (siehe Abb. 3). Wie in Abb. 4 zu erkennen ist, wurden die Extremitäten des Tieres mit den durch die Bohrungen geführten Gummiringen an den Carpal- und Tarsalgelenken auf der Grundplatte fixiert. Durch Befestigung der Schwanzwurzel auf die gleiche Weise wurden das Becken und die Wirbelsäule unbeweglich auf der Vorrichtung fixiert. Eine Bewegung des Thorax nach caudal oder zur Seite wurden durch die Wand und durch die U-förmigen Aussparungen in der Plexiglasrinne, die die Schultergelenke und Oberarme des Tieres aufnahmen, verhindert.

Durch die Geometrie der Vorrichtung wurde die Wirbelsäule der Ratte exakt auf der Längshalbierenden der Platte festgehalten und ein Aufrichten oder Verlagern des gesamten Tierkörpers unmöglich gemacht. Somit war auch eine genaue Abdeckung der rechten oder linken Abdomenhälfte bis zur Medianen der Wirbelsäule sowie des Kopfes und des Thorax durch die auf die Stempel aufgelegten Bleiplatten gegeben. Die gleichbleibende Platzierung der Platten über den entsprechenden Körperteilen wurde durch seitliche Stege an den Stempeln gewährleistet.

Zum Zeitpunkt der Behandlung waren die 23 weiblichen Wistar-Ratten 120 (+ 20) Tage alt. Sie waren am Tag 0 der Gestation (= Tag mit positiven Vaginalabstrich) in 2 Gruppen zu 12 und 11 Tieren aufgeteilt worden. Zur Untersuchung des Fixationsstress wurden 12 Probanden am Morgen des 11. Tages p.c. gewogen und auf der oben beschriebenen Vorrichtung nacheinander immobilisiert. Nachdem die Bleiplatten aufgelegt waren, beließ man die Tiere in einem schallgedämmten, abgedunkelten Raum. Nach 2 Minuten wurden sie wieder aus dieser Lage befreit.

Bevor man die 11 Kontrolltiere nach der gleichen Methode fixierte, legte man sie in eine tiefe Äthernarkose. Kamen die Bewegungen der Sinushaare an der Schnauze des Tieres zum Erliegen, war die 3. Stufe des Toleranzstadiums erreicht (Boer, 1975; Waynworth, 1980), und der Proband konnte für die Dauer von 2 Minuten auf das Brett geschnallt werden.

Am 12., 13. und 14. Tag p.c. wurde das Körpergewicht der 23 Tiere bestimmt. Anzahl und Gewicht der Nachkommen pro Wurf wurden am 1. Tag p.p. und beim Absetzen vom Muttertier am 21. Tag p.p. festgehalten.

3.2. HAUPTVERSUCH

Ziel war die Bildung von vier Versuchsgruppen mit je 10 weiblichen Tieren, die Nachkommen aus 3 Muttertiergruppen sein sollten. Die 1. Gruppe der am 11. Tag p.c. halbseitig bestrahlten Muttertiere bildete zwei Versuchsgruppen (mittels Kaiserschnitt entwickelte, bestrahlte und unbestrahlte Wurfgeschwister), die nach dem Tod der eigenen Mutter beim Kaiserschnitt durch Ammen aufgezogen werden mußten. Muttertiere der Gruppe 2 dienten der Erstellung von scheinbestrahlten Nachkommen (scheinbestrahlt am 11. Tag p.c. und Geburt per via naturalis), während die 3. Muttertiergruppe keiner Behandlung unterzogen wurde und ihre Jungen ebenfalls auf natürliche Weise zur Welt brachte.

Die zuletzt genannten Nachkommen dienten als Vergleichsgruppe, um die nachteiligen Auswirkungen von pränatalem Stress (vgl. 3.1, sowie Ader u. Conklin, 1963; Hockman, 1961; Thompson u. Sonntag, 1956) auf die körperliche Entwicklung und das Verhalten der Nachkommen überprüfen zu können und die eventuellen negativen Einflüsse von Kaiserschnitt und Ammenaufzucht auf die Nachkommen aufzuzeigen (Hockman, 1961; Hutchings u. Gibbon, 1970). Die 3 Muttertiergruppen (+ Ammen) und ihre Nachkommen sind aus Tab. 3 ersichtlich.

3.1.3. Haltung

In dem schallgedämmten, vollklimatisierten Raum, in dem die Tiere untergebracht waren, herrschte eine Temperatur von 23 C ($\pm$ 2 C) und eine relative Luftfeuchtigkeit von 57 % ($\pm$ 2 %). Einer vierzehnstündigen Hellphase (7.00 Uhr - 21.00 Uhr MEZ) folgte, gesteuert durch eine Zeitschaltuhr (Theben MEM 88a), eine zehnstündige Dunkelphase (21.00 Uhr - 7.00 Uhr MEZ). Eine Umstellung von Sommer- auf Winterzeit (bzw. umgekehrt) erfolgte nicht, sodaß die Tiere während des ganzen Versuches mit einem konstanten Hell-Dunkel- Rhythmus konfrontiert waren. Die Ratten wurden paarweise in wannenförmigen Standard- Makrolon- Käfigen (40cm x 25cm x 15cm) mit Hobelspaneinstreu gehalten. Die Käfige wurden durch verschiebbare Metallgitter abgeschlossen. An den Wänden festinstallierte Metallständer nahmen die Käfige auf, sodaß jeweils sechs Käfige übereinander und vier Käfige nebeneinander eine Einheit von 24 Käfigen bildeten. Daneben, im Abstand von 20 cm, folgte die nächste Einheit mit 24 Käfigen.

Futter und Wasser wurde ad libitum zur Verfügung gestellt. Zweimal pro Woche wurde fehlendes Futter (Altromin Standarddiät Nr.1314 in Pelletform) ergänzt und das Wasser (in Tränkeflaschen) durch frisches Leitungswasser ersetzt. Einmal pro Woche wurden die Tiere in Käfige mit sauberer Einstreu umgesetzt. Um auch bei der Handhabung weitgehend standardisierte Bedingungen zu erzielen, wurden alle Arbeiten von der gleichen Person durchgeführt.

3.1.4. Zucht

Die Zucht erfolgte anhand verschiedener in der Literatur angegebener Methoden (v. Gulden et al., 1975; Hagemann u. Schmidt, 1960; Jung, 1962; UFAW-Handbook, 1976).

Da der Brunstzyklus der Wistar-Ratte 6 ($\pm$ 2) Tage dauert und Deckbereitschaft nur während der Brunst besteht (v. Gulden et al., 1975; Jung, 1962), konnten mit dieser Methode nach mindestens acht erfolglosen Belegungen eventuell infertile Tiere von der weiteren Zucht ausgeschlossen werden.

Im Gegensatz zu Hockman (1961) und Hutchings u. Gibbon (1970) stellten Denenberg et al. (1963) und Grotta et al. (1966) keine Unterschiede in Gewichtsentwicklung und Verhalten von schnittentbundenen und durch Ammen aufgezogenen Nachkommen im Vergleich zu natürlich geborenen und aufgezogenen Jungen fest. Die zuletzt genannten Autoren benutzten zur Aufzucht Ammen, die einen Tag zuvor geworfen hatten und somit bereits 24 Stunden in der Laktation waren. In unserem Versuch wurden deshalb in zwei aufeinanderfolgenden Nächten jeweils die gleiche Anzahl von Ratten gepaart, um einer bestimmten Anzahl von Ammen eine gleichgroße Gruppe von Müttern am nächsten Tag gegenüberstellen zu können. Konnte bei zwei aufeinanderfolgenden Belegungen kein einheitliches Verhältnis von Ammen zu Muttertieren erreicht werden, so wurden überzählige, gravide Tiere der Scheinbestrahlten- oder Kontrollgruppe zugeteilt. Insgesamt zwölf Paarungen waren erforderlich, um die drei Muttertiergruppen (+ Ammen), die in Abb. 5 dargestellt werden, zu erhalten.

3.2.5. Behandlung

3.2.5.1. Anatomie

Die weibliche Ratte besitzt einen doppelt angelegten, V-förmigen Uterus. Die beiden Gebärmutterhörner sind im ingraviden Zustand etwa 5 cm lang und haben einen Durchmesser von 2-3 mm. Über das dorsal ansetzende Mesenterium wird der Uterus mit Gefäßen versorgt. Die beiden V-förmig zueinander stehenden Hörner vereinigen sich caudal in der Medianen um eine Cervix duplex zu bilden, die in einer rechten und linken Portio vaginalis uteri in die Scheide mündet (Jung, 1962; Hebel u. Stromberg, 1976; Olds u. Olds, 1984). Beide Uteri sind somit vollkommen voneinander getrennt.

Am 11. Tag p.c., an dem die Embryonen eine durchschnittliche Scheitel-Steiß-Länge von 3,4 mm (New et al., 1976; Shepard et al., 1968) besitzen, weisen die sich im Becken zur Cervix duplex vereinigenden Uteri immer noch eine spitzwinklige V-Form auf, wie aus Sektionen von Muttertieren zu ersehen war (siehe Abb. 6). Das zwischen den Hörnern liegende Darmkonvolut verhinderte bei der in 3.1.5 beschriebenen Fixationsweise eine Dislokation der Hörner nach medial.

3.2.5.2. Fixation.

Am Morgen des 11. Tag p.c., jeweils um 9.00 Uhr, wurden die graviden Ratten zur Kobaltanlage transportiert, in eine tiefe Äthernarkose gelegt und auf dem Bestrahlungsbrett fixiert (vgl. Abb. 4). Die Bleiplatten wurden auf den Stempeln so justiert, daß der Kopf-Thoraxbereich vollständig und die linke caudale Körperhälfte (mit dem linken Uterus) bis zur Wirbelsäulenmitte abgedeckt waren (siehe Abb. 7).

3.2.5.3. Bestrahlung

Die Bestrahlung wurde mit einem Kobalt-60 Gammastrahlenteletherapiegerät vom Typ ELDORADO 78 (Atomic Energy of Canada Ltd.) durchgeführt (siehe Abb. 8).

In einem Bestrahlungsfeld von 11 cm x 11 cm und bei einem Fokus-Objekt-Abstand (FOA) von 1 m betrug die Kenndosisleistung des Gerätes 50 R/min (= 0,000215 A/kg).

Durch Verringerung des FOA (= Entfernung Strahlenquelle zum Rattenuterus) auf 66 cm und Begrenzung der Expositionszeit auf 34,28 s erhielt man die gewünschte Dosisleistung von 1,05 Gy/min und die geforderte Dosis von 0,6 Gy. Der Dosisabfall am Rand des sonst homogenen auf 4 cm x 8 cm verringerten Bestrahlungsfeldes betrug maximal 2,5 %.

Das Bestrahlungsfeld wurde auf dem rechten caudalen Körperabschnitt so ausgerichtet, daß der linke Feldrand mit der Medianen der Wirbelsäule und der craniale, kürzere Feldrand mit dem letzten Thorakalwirbel abschlossen. Der Kopf-Thoraxbereich und der linke caudale Körperabschnitt mit der Wirbelsäule als mediale Begrenzung wurden mit 3 cm dicken Bleiplatten geschützt (vgl. 3.2.5.2. und Abb. 7).

Zwölf Muttertiere wurden auf die oben beschriebene Weise fixiert und halbseitig bestrahlt (BM), während sechs gravide Tiere (SH) bei sonst gleichen Bedingungen (Transport, Narkose, Fixation, Platzierung unter der Strahlenquelle) scheinbestrahlt wurden.

3.2.5.4. Dosimetrie

Die Dosis am Rattenuterus wurde mit Ionisationskammerdosimetern (Farmer-Dosimeter 25/70) mit einem Ionisationskammervolumen von 0,6 cm³ in einem Plexiglasphantom (4 cm x 5 cm x 13 cm) bestimmt. Unter der ausgeblendeten und mit Bleiplatten abgedeckten Fläche betrug die so festgestellte Reststrahlung weniger als 5 %.

Zusätzlich wurden Dosisbestimmungen mit Thermolumineszenzdosimetern (TLD) durchgeführt. Hierzu implantierte man je 3 TLDs sowohl in den rechten als auch linken Uterus. Unter den oben genannten Bestrahlungsbedingungen (vgl. 3.2.5.3.) erhielt man am exponierten Uterus eine durchschnittliche Dosis von 0.51 Gy und am ausgeblendeten und mittels Bleiplatten geschützten linken Uterus eine Reststrahlung von 0.013 Gy.

3.2.6. Geburt

Die durchschnittliche Tragezeit bei Wistar-Ratten beträgt 21-23 Tage (Jung, 1962.). Am Ende der Gravidität wurden die Muttertiere des Hauptversuches jeweils um 8.00 Uhr und 16.00 Uhr kontrolliert. Nach der NCTR/FDA-Studie (1980) wurde das Alter der Nachkommen, die vor 8.00 Uhr geboren worden waren, mit 1. Tag p.p., das Alter der Tiere, die nach 8.00 Uhr geboren worden waren, mit 0. Tag p.p. definiert. Am 1. Tag p.p. bestimmte man Wurfgröße, Wurfgewicht und Anzahl der Totgeburten. Die Würfe wurden am 3. Tag p.p. auf acht Junge reduziert, wobei ein Geschlechtsverhältnis von 4:4 (+ 2) eingehalten wurde. Weitere Kontrollen erfolgten am 7., 14. und 21. Tag p.p. Im Alter von 21 Tagen setzte man die Jungen von den Müttern ab.

3.2.7. Sectio caesarea

Eine Stunde vor Aufnahme der fremden Jungen trennte man um 9.00 Uhr morgens die Ammenmütter von ihren einen Tag alten Nachkommen, die im Geburtskäfig verblieben (Grota, 1968; Grota u. Ambruso, 1973).

Um 10.00 Uhr wurden die halbseitig bestrahlten Muttertiere (22. Tag p.c.) mittels Cervikalluxation getötet (UFAW-Handbook, 1976), das Abdomen in der Linea alba eröffnet, die Gebärmutterhörner vorgelagert und auf der entsprechenden Körperseite aufgelegt (siehe Abb. 9). Aus dem stumpf eröffneten Uterus massierte man die Föten mit Placenta heraus und verbrachte bestrahlte und unbestahlte Wurfgeschwister getrennt zu einem Infrarotstrahler. Nase und Mundöffnung der Föten reinigte man zuerst von noch anhaftenden Fruchthüllen und rieb das Tier anschließend mit Papiertüchern trocken. Mit zwei in der Farbe unterschiedlichen, wasserfesten Filzstiften (Firma Edding) wurden die bestrahlten und unbestrahlten Tiere auf der Kruppe gekennzeichnet und mit Placenta zu den Ammenjungen gelegt, damit sie deren Geruch annehmen konnten.

Sobald die Neugeborenen eine rosa Hautfarbe bekamen, regelmäßig atmeten und sich bewegten (UFAW-Handbook, 1976), sowie bei Berührung einen Laut von sich gaben, wurden die Ammennachkommen aus dem Käfig genommen und deren Mütter zu den neuen Zöglingen gesetzt. Da bei der Bestrahlung eine Abdeckung der cervixnahen Placentationsstellen durch die Wirbelsäule des Muttertieres nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde der der Cervix am nächsten gelegene Fötus des bestrahlten und unbestrahlten Hornes nach Untersuchung auf Mißbildungen und eventuelle Asphyxie aus dem Wurf herausgenommen.

Verluste und Wurfgewicht wurden am folgenden Tag festgehalten; die Reduzierung der Wurfgröße auf acht erfolgte am 3. Tag p.p. Das Geschlechtsverhältnis wurde nun zu Gunsten der weiblichen Tiere auf 6:2 eingestellt, da nur weibliche Ratten für die Verhaltenstests vorgesehen waren und die Zahl der behandelten und unbehandelten weiblichen Wurfgeschwister gleich groß sein sollte. War dies unmöglich, so wurde ein Verhältnis von 4:4 hergestellt. Wägung der Würfe, Feststellen der Verluste und Erneuerung der Farbmarkierungen erfolgten am 3., 7., 14. und 21. Tag p.p.

3.2.8. Aufzucht und Auswahl der Tiere für die Verhaltenstests

Um die Aufzucht der Jungtiere nicht zu stören, wurden außer den Gewichtskontrollen und der Reduzierung der Würfe auf acht Mitglieder keine weiteren Manipulationen an den Tieren vorgenommen.

Schwerpunkt der Verhaltenstests sollte der Vergleich von bestrahlten und unbestrahlten Wurfgeschwistern sein, die aufgeteilt in zwei Testgruppen zu je zehn weiblichen Tieren, in die Versuche gehen sollten. Durch die Begrenzung der Wurfstärke auf acht Tiere (NCTR/FDA-Studie, 1980) und ein Geschlechtsverhältnis von maximal sechs Weibchen zu zwei Männchen war die Anzahl der weiblichen Nachkommen eines Muttertieres auf maximal drei bestrahlte und drei unbestrahlte weibliche Wurfgeschwister limitiert. Zur Erstellung einer Testgruppe von 10 Ratten waren damit vier Würfe zwingend vorgegeben.

Es wurden die vier Würfe herangezogen, bei denen die unbestrahlten Tiere am 21. Lebenstag schwerer als ihre bestrahlten Wurfgeschwister waren. Ein Wurf (Nr. 17) mit umgekehrtem Gewichtsverhältnis wurde bis Ende der Versuche unter gleichen Bedingungen gehalten und dann erneut gewogen.

Jeder Proband wurde danach durch eine individuelle Ohrlochung markiert. Um gleiche Bedingungen zu gewährleisten, stellte man am 21. Tag p.p. die übrigen Testgruppen ebenfalls aus vier Würfen zusammen, wie aus Tab. 4 ersichtlich ist.

3.2.9. Verhaltenstests

3.2.9.1. Apparative Ausstattung

Versuchskäfige

Die aus Plexiglas hergestellten Skinnerboxen befanden sich in einem schallgedämmten, vollklimatisierten Laborraum. Die Maße einer oben mit einem Metallgitter verschließbaren Box betrugen 30 cm x 25 cm x 50 cm. In jeder Box befand sich ein Metallhebel (2 cm x 3 cm) an der der Raummitte zugewandenen Plexiglaswand, der mit einem Mikroschalter verbunden war. Um diesen Mikroschalter zu betätigen, mußte die Ratte mit einer Kraft von mindestens 0,25 N (= 25 p) auf den Hebel einwirken. An der Außenseite der gleichen Wand war ein Futterautomat angebracht (Gerbrands Mod. D-1), der mit Futterpellets gefüllt war (Bioserv Dustless Precision Pellets, Standard Formula, 45 mg). Wurde der Hebel betätigt, so gab der Automat über einen elektronischen Schaltmechanismus ein Futterpellet frei, das über ein Rohr zu einer Schale neben dem Hebel geleitet wurde. Wasser in Flaschen, die an der Außenseite eingehängt wurden, stand den Probanden ad libitum zur Verfügung (siehe Abb. 10).

Steuerung

Jede Versuchskammer stand mit einem Steuerautomaten in Verbindung, der für die Steuerung der Tests und die Registrierung aller Daten sorgte. Als Grunddaten fielen an:

- HD-on: Anzahl der Hebeldrücke während der Hellphasen.
- HD-off: Anzahl der Hebeldrücke während der Dunkelphasen.
- RI : Anzahl der Belohnungen (Reinforcements).

Der Steuerautomat selbst war mit einem Laborrechner (Commodore CBM 4032) verbunden (Abb. 11a), der die Daten während der aufeinander folgenden Testsitzungen von je 24 Stunden auf 5 1/4 Zoll Disketten speicherte (vgl. Abb. 11b).

Damit waren nicht nur die Gesamtleistung der Tiere am Ende der Testsitzung verfügbar, sondern auch der Verlauf der Leistung und der Aktivität während der einzelnen Tage in der Auswertung erkennbar.

3.2.9.2 Testprogramme

Zur Überprüfung der Lernfähigkeit wurde je eine Versuchsgruppe im Abstand von drei Wochen, für die Dauer von drei Tagen, mit aufeinanderfolgenden und sich ergänzenden Bestärkungsschemata konfrontiert.

PT: Preliminary Training

DRH: Differential Reinforcement of High Rate (2/1, 4/2)*

DRL: Differential Reinforcement of Low Rate (1/8)*

Das PT (Vorbereitende Training) dauerte drei Stunden, die in zwei Perioden von 90 Minuten unterteilt waren. In jeder Periode folgte einer 30-minütigen Hellphase eine 60-minütige Dunkelphase. Jeder Hebeldruck in der Hellphase wurde belohnt, in der Dunkelphase jedoch nicht. Jeder Versuchskäfig wurde von einer eigenen Lichtquelle in der Hellphase erhellt, während der Laborraum die ganze Zeit über abgedunkelt blieb. Wurde der Hebel in der Box gedrückt, so leuchtete zusätzlich eine Signallampe auf. Durch dieses "Preliminary Training" sollten die Ratten den Zusammenhang zwischen Hebeldrücken und Futterbelohnung herstellen und erkennen, daß nur Hebeldrücke in der Hellphase belohnt werden.

Nach diesem Training (von 8.00 Uhr bis 11.00 Uhr) wurden die Tiere für die Dauer von drei Tagen (Dienstag bis Freitag) mit dem ersten Testprogramm DRH 2/1 konfrontiert. Hier mußte der Proband zwei Hebeldrücke pro Sekunde ausführen, um ein Futterpellet als Belohnung zu erhalten. Wie im PT wurden nur in der Hellphase Belohnungen gewährt. Jeder Versuchstag war in 16 Hell-Dunkel-Perioden unterteilt.

• DRH: "Bestärkung einer großen Verhaltenshäufigkeit"

DRL: "Bestärkung einer geringen Verhaltenshäufigkeit"

Nachdem alle vier Gruppen dieses erste Programm durchlaufen hatten, wurde das DRH 4/2 -Bestärkungsschema gestartet. Hierbei mußte der Hebel viermal in zwei Sekunden gedrückt werden, um eine Belohnung zu erhalten.

Es folgte das dritte und letzte Programm: "Differential Reinforcement of Low Rate" (DRL 1/8). Die Tiere wurden nur dann belohnt, wenn sie eine Mindestzeit von acht Sekunden zwischen zwei Hebeldrücken verstreichen ließen. Das Aufleuchten einer grünen Lampe zeigte das Ende dieses Sperrintervalls von 8 Sekunden an. Jeder Hebeldruck während der Pause ließ das Intervall von neuem beginnen.

Das letztgenannte Verfahren eignet sich als Vergleichsmethode zum DRH-Verfahren, da es weniger von der allgemeinen motorischen Aktivität abhängig ist.

Im Alter von 14 Wochen traten die in utero Bestrahlten (BH) als erste Versuchsgruppe die Testreihe an, eine Woche später folgten ihre unbestrahlten Wurfgeschwister (KH), dann die Scheinbestrahlten (SH), und in der vierten Woche schloß die Kontrollgruppe (KO) das DRH 2/1-Programm ab. Das Alter der Testgruppen beim Eintritt in das jeweilige Lernprogramm ist aus Tab. 5 zu ersehen.

3.2.9.3. Auswertungsmodus

Aus den in 3.2.9.1. beschriebenen und in Abb. 11b dargestellten, kontinuierlich für jedes Lernprogramm und jede Testgruppe aufgezeichneten Grunddaten (HD-on, HD-off, RI) errechnete man die in Abb. 12 aufgezeigten Ergebnisse. Im einzelnen wurden die folgenden Berechnungen durchgeführt:

1. Lernleistung und Aktivität (L; HDH)

Die Gesamtleistung und Aktivität am Ende jeder Testsitzung (aus den über 3 Tage für jedes Tier aufsummierten Grunddaten) wurde nach folgenden Formeln für jedes Programm berechnet:

$$(1) \quad L = \frac{RI \times HD-min}{HDS} \times 100 \%$$

$$(2) \quad HDH = HD-on$$

L = Lernleistung in %

RI = Reinforcement

HD-min = Mindestanzahl von Hebeldrücken zur Erlangung einer Belohnung

HDS = Hebeldrucksumme aus HD-on + HD-off

HDH = HD-on = Hebeldruckaktivität

Die HD-min betrug bei DRL 1/8 einen, bei DRH 2/1 zwei und bei DRH 4/2 vier Hebeldrücke. Hatte ein Proband z.B. am Ende des 3. Tages im DRH 2/1-Programm 500 Belohnungen (RI) erhalten, dafür insgesamt 3000 Hebeldrücke (HDS) aufgewandt, so berechnete sich seine Lernleistung wie folgt:

$$L = \frac{500 \times 2}{3000} \times 100 \% = 33.33 \%$$

Aus den so errechneten Lernleistungen der Einzeltiere wurde das arithmetische Mittel gebildet, das der Lernleistung der Versuchsgruppe am Ende der jeweiligen Testsitzung entsprach. Auf die gleiche Weise errechnete sich die mittlere Aktivität der Versuchsgruppe, wobei der Wert für das Einzeltier gleich der Summe aller in den Hellphasen ausgeführten Hebeldrücken war (HDH = HD-on).

Tagesleistung und Aktivität errechneten sich ebenso, dabei bildete jedoch jeder Versuchstag eine abgeschlossene Einheit, dessen aufsummierte Grunddaten nicht auf den folgenden Tag übertragen wurden. Hieraus ergab sich die Möglichkeit, Leistungs- und Aktivitätsschwankungen von einem auf den anderen Tag zu erkennen und die Leistungssteigerung (LS) der Versuchsgruppen (mittlere Leistung der Gruppe am 3. Programmtag minus der mittleren Leistung vom 1. Tag) für jedes Programm zu berechnen. Eine Steigerung der Leistung vom 1. Tag DRH 2/1 zum 3. DRH 4/2 Tag konnte ebenfalls berechnet werden, da beide Tests vergleichbare Anforderungen (hohe Hebeldruckaktivität) an die Tiere stellten.

Wurden die oben genannten Werte als Gruppenmittelwerte für jede der vier Versuchsgruppe berechnet, so zog man bei L(BH/KH) nur die zwei Versuchsgruppen (BH/KH) heran und berechnete die Leistung der bestrahlten und unbestrahlten Geschwister pro Wurf (insgesamt vier Würfe) an jedem Tag der drei Programme.

Noch detaillierter dargestellt werden die Werte der vier Versuchsgruppen beim Leistungs- und Aktivitätsverlauf über drei Tage. Hierbei werden die Gruppenmittelwerte am Ende jeder Hellphase berechnet. Jeder Programmtag ist eingeteilt in 16 Intervalle zu 90 Minuten (30 Minuten Hell- und 60 Minuten Dunkelphase), die fortlaufend über drei Programmtage graphisch dargestellt werden (vgl. Abb. 22, 23, 24). Durch Unterlegen der 48 Intervalle mit einer Zeitachse können Leistung und Aktivität zu einer bestimmten Tageszeit aufgezeigt werden.

2. Hell-Dunkel-Diskriminierung (D)

Dieser Wert gibt den prozentualen Anteil der Hebeldrücke im Hellen an den insgesamt ausgeführten Hebeldrücken an.

$$D = \frac{HD-on}{HDS} \times 100 \%$$

Da nur Hebeldrücke in der Hellphase belohnt wurden, mußten die Tiere ihr Lernvermögen auch unter diesem Kriterium unter Beweis stellen. Es werden die Gruppenmittelwerte am Ende jedes Programmtages berechnet und dargestellt.

Streuung der Leistungsdifferenz (S)

Jedem bestrahlten Wurfanteil standen ein gleich großer Anteil an unbestrahlten Wurfgeschwistern (BH/KH) gegenüber sowie zwei gleich große untereinander und mit den BH und KH nicht verwandte Würfe: SH und KO (vgl. Tab. 4).

Man bildete drei Vergleichsgruppierungen: BH/KH, BH/SH und BH/KO und berechnete die Leistungsdifferenz zwischen den vorliegenden Würfeln. Die Standardabweichung der Leistungsdifferenzen aus je vier Würfeln wurde pro Versuchstag und Vergleichsgruppierung graphisch dargestellt (vgl. Abb. 28). Nach dem Student-t-Test (vgl. 3.2.9.4.) wurden die vorliegenden Werte auf signifikante Unterschiede überprüft und je Vergleichsgruppierung der Variationskoeffizient nach folgender Formel gebildet:

$$v = s/\bar{x}$$

v = Variationskoeffizient

s = Standardabweichung

$\bar{x}$ = Arithmetisches Mittel der
vorliegenden Leistungs-
differenzen

3.2.9.4. Statistische Überprüfung

Die unterschiedlichen Versuchsergebnisse der vier Versuchsgruppen wurden mit dem Student-t-Test auf ihre statistische Signifikanz überprüft. Verglichen wurden dabei jeweils die Differenzen der Gruppenmittelwerte zweier Versuchsgruppen (zu 10 weiblichen Ratten) in Abhängigkeit von den dazugehörigen Standardabweichungen. War die über die folgenden Formeln

$$(1) t = \frac{|\bar{x}_{a1} - \bar{x}_{a2}|}{s^{\bullet}} \times \sqrt{\frac{n_1 \times n_2}{n_1 + n_2}}$$

$$(2) s^{\bullet} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \times s_{x1}^2 + (n_2 - 1) \times s_{x2}^2}{n_1 + n_2 - 2}}$$

berechnete Prüfgröße t größer als ein kritischer Tabellenwert t_0 , so wurde angenommen, daß sich beide Mittelwerte signifikant unterschieden (Ramm u. Hofmann 1982).

Im Text wird bei signifikanten Unterschieden die Irrtumswahrscheinlichkeit in Klammern angegeben, z.B.: (signifikant; $p \leq 0.05$; $p \leq 0.01$). Bevor der t-Test durchgeführt wurde, überprüfte man die vorliegenden Stichproben nach dem Test von David, Pearson und Stephens auf Normalverteilung und mit dem F-Test auf gleiche Varianzen (Ramm u. Hofmann 1982).

Bei nicht normalverteilten Werten wurde der Rangsummentest nach Wilcoxon, Mann und Whitney (U-Test) durchgeführt (Ramm u. Hofmann 1982). Signifikante Unterschiede nach dem U-Test werden im Text mit dem Zusatz: (Signifikant; U-Test) gekennzeichnet.

Verwendete Abkürzungen:

t = Prüfgröße für t-Test

t_0 = kritischer Tabellenwert

$\bar{x}_{a1}/\bar{x}_{a2}$ = Arithmetisches Mittel der Stichproben 1 und 2

n_1/n_2 = Stichprobenumfang der Stichproben 1 und 2

s^2_{x1}/s^2_{x2} = Varianzen der Stichproben 1 und 2

3.3. ZUSÄTZLICHE UNTERSUCHUNGEN

3.3.1. Barrentest

Dieser Test sollte Aufschluß über eventuell vorliegende Koordinationsstörungen geben.

Tiere

Männliche Tiere aus allen vier Nachkommengruppen (vgl. Tab. 3 u. Tab 6) wurden im Alter von 32 Tagen zu diesem Barrentest herangezogen. Aus den vorhandenen Würfen wählte man mindestens einen männlichen Vertreter aus. Die Zahl der Würfe pro Testgruppe und die daraus ausgewählte Anzahl von Rattenmännchen ist in Tab. 6 aufgelistet.

Gerät

Zwei parallele, im Durchmesser 3 mm starke und 60 cm lange Metallstäbe dienten als Barren. Die Stäbe steckten an jedem Ende in einer Holzplattform, in der sich Bohrungen im Abstand von jeweils 1/4 Zoll (1 Zoll = 1 inch = 25.4 mm) befanden, so daß durch Umstecken eines Stabes in die nächste Bohrung der Abstand zwischen den Holmen in 1/4-Zoll-Schritten von 3/4 auf 15/4 Zoll erweitert werden konnte. Wie Abb. 13 zeigt waren die Start- und Zielplattformen mittels Stativen an den Schmalseiten eines Tisches (95 cm x 53 cm) in einer Höhe von 55 cm angebracht. Hinter der Zielplattform konnte ein Standard-Makrolonkäfig befestigt werden.

Durchführung

Einen Tag bevor die Tiere den Test antraten, wurden sie am 31. Tag p.p. an die Barren gewöhnt. Hierzu befestigte man den Makrolon-Käfig mit den Wurfgeschwistern hinter der Zielplattform, setzte das Testtier mit Blickrichtung auf seine Geschwister auf die Stäbe, die in einem Abstand von 3/4 Zoll justiert waren. Aus eigener Kraft in "das geschützte Nest" zu den Wurfgeschwistern zurückkehren zu können, wurde hier als treibendes Moment eingesetzt.

Nachdem alle Probanden diese Aufgabe erfüllt hatten, wurde der Abstand zum Heimkäfig schrittweise bis zur Startplattform erweitert, sodaß jedes Tier am Ende des Trainings wenigstens einmal die volle Strecke durchlaufen hatte (Werboff et al., 1961).

Beurteilung

Der Versuch wurde nach den von Furchtgott und Echols (1958a) beschriebenen Kriterien durchgeführt und bewertet. Am 32. Lebenstag (Tag nach dem Training) begann der eigentliche Koordinationstest. Jedes Rattenmännchen wurde nun sofort auf die Startplattform gesetzt. Der Abstand zwischen den Barren betrug $3/4$ Zoll. Vier abwechselnd ausgeführte Schritte mit den Hinterfüßen wurde als Erfolg gewertet. Fiel der Proband herunter, rutschte er unter die Stäbe oder versuchte er mit allen vier Füßen auf einem Stab das Ziel zu erreichen, so wertete man das als Fehler, und die Strecke mußte erneut angegangen werden.

Hatten alle Tiere die Aufgabe fehlerfrei gemeistert, wurde der Abstand zwischen den Barren um $1/4$ Zoll auf $4/4$ Zoll erweitert. Bei fünf Fehlern in zwei aufeinander folgenden Abständen wurde der vorletzte Abstand als Endleistung, gezählt und die entsprechende Punktezahl vergeben.

Das Bewertungsschema soll hier kurz an einem Beispiel erläutert werden: Bei zwei Fehlern im Abstand von $5/4$ Zoll und drei Fehlern bei $6/4$ Zoll wertete man den vorletzten Abstand, also $5/4$ Zoll als Höchstleistung. Das Tier erhielt dem Wert des Zählers entsprechend eine Punktzahl, hier somit fünf Punkte, und durfte an den folgenden Läufen nicht mehr teilnehmen. Um eine Ermüdung zu vermeiden, mußten pro Tag nicht mehr als drei aufeinanderfolgende Abstände bewältigt werden.

Trat der Proband die gestellte Aufgabe nicht innerhalb von zwei Minuten an, so wurde der zuletzt begangene Abstand als Endleistung gezählt. Hatten die Tiere $15/4$ Zoll gemeistert, beziehungsweise waren sie schon an einem geringeren Abstand gescheitert, beendete man den Test.

3.3.2. Körper- und Hirngewichte

Um den Einfluß der pränatalen Bestrahlung auf die körperliche Entwicklung zu überprüfen, bestimmte man zu Beginn der Verhaltenstests bei 24 und am Ende bei 23 männlichen Ratten im Alter von 13 und 25 Wochen das Körper- und Hirngewicht. Aus den vorhandenen Nachkommengruppen (vgl.3.2) zog man dafür je 4-6 Würfe heran, so daß jede Gruppe durch annähernd gleichviele Würfe und Probanden vor und nach den Tests vertreten war.

Nach dem Feststellen des Körpergewichtes legte man die Tiere mit Phenobarbital (Nembutal) in eine tiefe Narkose, eröffnete zuerst den Thorax und anschließend das rechte Herzohr und perfundierte das Tier über die linke Herzkammer mit einer 10%-igen Formalin-Lösung (5 ml). Danach wurden die Gehirne präpariert und nach Änderung des Meßbereichs der elektronischen Waage (vgl.3.1.2.) mit einer Genauigkeit von 1/100 g gewogen.

4. E R G E B N I S S E

4.1. VORVERSUCH

4.1.1. Gewichtsentwicklung der Muttertiere:

11. - 14. Tag p.c.

Das Gewicht der graviden Tiere wurde vor der Behandlung am 11. Tag p.c. und an den drei darauffolgenden Tagen bestimmt. Während die narkotisierten Muttertiere (MN) am Tag nach der Immobilisation durchschnittlich 0.69 g zugenommen hatten, verloren die ohne Narkose fixierten Tiere 1.64 g an Gewicht (vgl. Tab. 7 und Abb. 14b). Bis zum 14. Tag hatten die oben Zuerstgenannten durchschnittlich 6.9 g (signifikant; $p \leq 0.05$) mehr zugenommen als die Vergleichsgruppe (ON), die erst zwischen dem 13. und 14. Tag p.c. ihr Ausgangsgewicht vom 11. Tag p.c. wieder erreichte. (Die entsprechenden Werte sind in Tab. 7 aufgelistet),

Der Gewichtsverlauf ist in 4.2.1. und in Abb. 14b dargestellt.

4.1.2. Entwicklung der Nachkommen

Aus Tab. 8 wird ersichtlich, daß sich die durchschnittliche Wurfgröße und das Neugeborengewicht am 1. Tag p.p. beider Gruppen nur geringfügig unterscheiden. Die Nachkommen aus den im narkotisierten Zustand fixierten Muttertieren zeigten mit durchschnittlich 37.4 g ein um 7.66 g höheres Absetzgewicht als die Vergleichsgruppe mit 29.74 g. Die Neugeborenenverluste bis zum 21. Tag p.p. waren bei den unbetäubt immobilisierten Muttertieren mit 16 von 117 Nachkommen (13.68 %) fast doppelt so hoch wie die der Vergleichsgruppe, die nur 8 von 109 Nachkommen (7.34 %) verloren hatten. Die Aufzuchtdata sind aus Tabelle 8 zu entnehmen. Die Gewichte errechneten sich aus dem Quotienten: Wurfgewicht/Wurfgröße.

4.2. HAUPTVERSUCH

4.2.1. Verlauf der Gravidität und Gewichtsentwicklung der Muttertiere

Graviditätsverlauf

Von den 36 im Hauptversuch verwendeten graviden Tieren resorbierten zwei Ammenmütter (AM-Gruppe) und ein halbseitig bestrahltes Muttertier (BM-Gruppe). Die Anzahl der Graviden verminderte sich bei den Bestrahlten um ein weiteres Tier, das als einziges von 18 (12 Bestrahlte (BM) und 6 Scheinbestrahlte (SH)) in der Äthernarkose verstarb. Bei der SH-Gruppe und den Kontrollen (KO) wurden keine Ausfälle verzeichnet.

Gewichtsentwicklung

Das Gewicht der tragenden Tiere wurde an 7 Tagen der Gravidität überprüft und festgehalten.

Aus Tabelle 9 ist zu ersehen, daß die Ammen während der Gravidität am meisten an Gewicht gewonnen haben. An zweiter Stelle folgen die Scheinbestrahlten, dann die halbseitig bestrahlten Muttertiere und an letzter Stelle die Kontrollen. Zu beachten ist, daß sich die Kontrollen aus Primiparae mit deutlich höherem Ausgangsgewicht rekrutierten, die anderen Gruppen jedoch aus Nulliparae, deren Durchschnittsgewichte während der ganzen Gravidität nahezu übereinstimmen.

In Abb. 14 ist die Gewichtsentwicklung der graviden Muttertiere im Vor- und Hauptversuch graphisch dargestellt. Man erkennt in Abb. 14a, daß die Rangfolge der Gewichte, mit den Kontrollen (KO) an erster, Scheinbestrahlten (SH) an zweiter sowie der halbseitig Bestrahlten (BM) und Ammen (AM) an dritter und vierter Position, bis zum 21. Tag p.c. eingehalten wird. Die Kurve der KO-Gruppe (Primiparae mit höherem Ausgangsgewicht) zeigt im Vergleich zu den anderen Muttertiergruppen (Nulliparae) einen etwas flacheren Anstieg. Der konstante Ge-

wichtszuwachs der Hauptversuchsgruppen zwischen dem 11. - 14. Tag p.c. ist in Abb. 14a deutlich zu erkennen. Im Vergleich zu diesen fällt der Gewichtsverlust der am 11. Tag p.c. im Vorversuch ohne Narkose immobilisierten Muttertiere (ON), dargestellt in Abb. 14b, deutlich auf. Mit einer um 6.9 g geringeren Zunahme (signifikant; $p \leq 0.05$) liegen sie am 14. Tag p.c. deutlich unter den Werten der Vergleichsgruppe (MN), die unter den gleichen Bedingungen, jedoch mit Narkose, fixiert wurden (Abb. 14b).

4.2.2. Geburt

Von den 36 graviden Tieren des Hauptversuchs hatten drei resorbiert, und eines war in der Äthernarkose verstorben (vgl. 2.2.1.). Von den restlichen 32 Tieren kamen 30 (93.75 %) am 22. Tag p.c. zur Geburt oder wurden an diesem Tag per Kaiserschnitt entbunden. Eine halbseitig bestrahlte Mutter warf schon am 21. Tag p.c. und entzog sich somit dem Kaiserschnitt, während eine als Amme eingeplante Ratte erst am 23. Tag p.c. zur Geburt kam. Die beiden letztgenannten liegen jedoch noch innerhalb der von Hagemann u. Schmidt (1960) und Jung (1962) angegebenen Tragezeit von 21 - 23 Tagen.

4.2.3. Wurfgröße und Einzeltiergewichte am 1. Tag p.p.

Aus Tab. 10 ist zu ersehen, daß alle aufgeführten Neugeborenenengewichte im Normbereich von 4.5 g - 6.0 g liegen (Hagemann u. Schmidt, 1960; Jung, 1962). Am schwersten sind die Nachkommen der Kontrollen (KO), gefolgt von den in utero nichtbestrahlten (KH) und scheinbestrahlten Tieren (SH). Deutlich leichter als die Kontrolljungen (KO) sind die Nachkommen aus dem bestrahlten Horn (BH), die an vorletzter, und die Ammenjungen, die an letzter Stelle stehen. Mit 0.26 g Differenz liegen die Kontrollhorntiere deutlich über dem Gewicht ihrer bestrahlten Geschwister, bei fast gleich großen Wurfanteilen von 6.78 zu 6.67 Jungen.

Mit einer mittleren Wurfgröße von 13.5 Jungen "warfen" die bestrahlten Muttertiere durchschnittlich ein Neugeborenes mehr als die Scheinbestrahlten und Ammen und zwei Jungen mehr als die Kontrollen.

Da bei der BM-Gruppe nur die Hälfte des Wurfes bestrahlt wurde, errechnen sich die betreffenden Werte aus den Angaben für die bestrahlten und unbestrahlten Geschwister (BH u. KH), die deshalb in Tab. 10 gesondert aufgeführt werden.

4.2.4. Aufzucht

4.2.4.1. Aufzuchtleistung der Muttertiere

In der ersten Lebenswoche kontrollierte man die Würfe an vier Tagen auf Totgeburten und lebensschwache Individuen, danach wöchentlich bis zum Absetzen in der dritten Woche p.p.. In Tab. 11 erkennt man, daß die Ammen mit 10 Neugeborenen die höchsten Verluste aufweisen. Dabei handelt es sich um die von der AM-Gruppe geborenen Jungen, die bereits am 1. Tag p.p. durch die Nachkommen der BM-Gruppe ersetzt wurden.

Die BM-Tiere verzeichneten mit einem bestrahlten und zwei unbestrahlten Neugeborenen die zweithöchsten Verluste bis zum 3. Tag p.p., gefolgt von der KO-Gruppe mit zwei Totgeburten und den Scheinbestrahlten, die keine Jungen verloren.

Die Aufzuchtleistung der Muttertiere bezieht sich auf die -nach der Wurfreduktion auf eine einheitliche Größe- noch vorhandenen Jungtiere. Hier liegen die Ammen, die fremde Würfe aufzogen (BM-Nachkommen), mit 97.22 % an zweiter Stelle hinter den Kontrollen mit 100 %. Die Scheinbestrahlten liegen mit 91.67 % an letzter Stelle.

4.2.4.2. Entwicklung der Jungtiere bis zum Absetzen

Wie aus Tab. 12 ersichtlich, nahmen die Bestrahlten (BH) bis zum Absetzen am wenigsten zu. Mit einem Defizit von 4.01 g nahmen sie signifikant ($p \leq 0.05$) weniger zu als die Scheinbestrahlten (SH), die den größten Gewichtszuwachs aller Gruppen verzeichneten. Den zweit- und dritthöchsten Zuwachs zeigten die Kontrollhorntiere (KH) und die Kontrollen (KO). Die Werte in Tabelle 12 ergaben sich aus dem Quotienten Wurfgewicht/Wurfgröße. Die Gewichtszunahme errechnete sich aus der mittleren Zunahme der Würfe.

In Abb. 15 sind die mittleren Einzeltiergewichte bis zum Absetzen aufgetragen. Über 2/3 dieser Aufzuchtperiode, vom 1. - 10. Tag p.p. und vom 16. - 21. Tag p.p., liegen die Bestrahlten unter dem Gewicht der Vergleichsgruppen, zeigen aber ebenfalls eine kontinuierlich ansteigende Gewichtszunahme. Die Kontrollen (KO) liegen vom 10. - 16. Tag p.p. unter dem Gewicht der Bestrahlten, verzeichnen danach aber eine relativ höhere Gewichtszunahme und liegen am 21. Tag p.p. in der Rangfolge der Gewichte vor diesen an dritter Stelle. Ab dem 10. Tag p.p. laufen die Kurven der Scheinbestrahlten nach oben, die der Kontrollhorntiere (KH) nach unten auseinander, so daß die Zuletztgenannten beim Absetzen auf Platz zwei hinter den Scheinbestrahlten liegen.

4.2.5. Gewichtsentwicklung der Versuchstiere bis zum Beginn der Verhaltenstests

Die Scheinbestrahlten und Kontrollhorntiere nahmen vom 1. Tag p.p. bis zum Beginn der Verhaltenstests signifikant ($p = 0.05$) mehr zu als die Bestrahlten, die im Endgewicht in der 13. Woche hochsignifikant ($p \leq 0.01$) leichter als die Scheinbestrahlten und deutlich leichter ($p \leq 0.1$) als die beiden anderen Versuchsgruppen sind. Die in Tab. 13 aufgeführten Gewichte sind Gruppenmittelwerte aus je zehn weiblichen Tieren, die am 21. Tag p.p. für die Verhaltenstests ausgewählt wurden.

In Abb. 16 wird der Gewichtsverlauf der mittleren Einzel-
tiergewichte von der 5. - 13. Woche p.p. dargestellt. Man erkennt, daß die Gewichtskurven der Versuchsgruppen bis zur 9. Woche p.p. einen leicht konvergierenden, danach divergierenden Verlauf nehmen. Die Kurve der Kontrollen beginnt in der 5. Woche unterhalb der Kurve der Bestrahlten und über- und unterschreitet diese bis zur 10. Woche mehrmals. Danach verläuft sie oberhalb der zuletzt-
genannten, kreuzt in der 11. Woche den Gewichtsverlauf der Kontrollhorntiere und endet in der 13. Woche unter der Kurve der Scheinbestrahlten.

4.2.6. Lernleistung und Aktivität

Jedes einzelne Testprogramm (DRH 2/1, DRH 4/2 und DRL 1/8, vgl. 3.2.9.2.) mußte von den Versuchsgruppen in einer jeweils drei Tage dauernden Testsitzung absolviert werden. In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der über Computer erfaßten, auf Diskette gespeicherten und nach dem in 3.2.9.2. besprochenen Verfahren ausgewerteten Daten dargestellt. Alle Angaben sind als Gruppenmittelwerte zu verstehen, die -mit einer Ausnahme- jeweils aus zehn Tieren errechnet wurden. Bei der Kontrollhorngruppe wurde am zweiten Tag des DRH 2/1- Programmes eine defekte Signallampe im Testkäfig des Tiers Nummer 21 festgestellt. Da eine negative Auswirkung dieses Defektes auf die Lernleistung des Tieres nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde für das DRH 2/1- Programm der Gruppenmittelwert aus den Daten der neun anderen Tiere gebildet.

4.2.6.1. Gesamtleistung und Aktivität am Ende jeder Testsitzung

In Abb. 17a erkennt man, daß beim DRH 2/1- Programm die bestrahlten Tiere mit 46.44 % Lernleistung und einer Aktivität von 3451 Hebeldrücken an erster Stelle liegen. Ihre unbestrahlten Geschwister erbrachten mit 40.69 % Lernleistung und 3354 Hebeldrücken die zweitbesten Werte. Drittbeste Leistung und Aktivität zeigten die unbehandelten Kontrollen. Mit einem Abstand von 10.96 % in der Lernleistung waren die Scheinbestrahlten signifikant ($p \leq 0.05$) schlechter als die Bestrahlten. Auch in der Aktivität liegen sie mit einem Defizit von 895 Hebeldrücken zu den Bestrahlten hinter diesen an letzter Stelle.

In Abb. 17b sieht man, daß im Bestärkungsschema DRH 4/2 die Lernleistung aller vier Gruppen fast ausgeglichen ist. Mit 0.49 % waren die unbestrahlten etwas besser als ihre bestrahlten Geschwister, die mit 1.07 % und 3.89 % Abstand

vor den Scheinbestrahlten und Kontrollen liegen. Bei annähernd gleicher Lernleistung wie die Bestrahlten zeigten die Scheinbestrahlten eine um 20.25 % deutlich niedrigere Aktivität als diese.

Die Ergebnisse der DRL 1/8- Sitzung zeigt Abb. 17c. Hier zeigten die Bestrahlten mit 35.33 % die schlechteste Leistung aller Versuchsgruppen. Mit Leistungen von 44.73 % bis 47.92 % waren die anderen Gruppen hochsignifikant ($p \leq 0.01$) besser als die BH-Gruppe.

Ein umgekehrtes Bild zeigt sich bei der Hebeldruckaktivität. Mit einem Wert von 3276 Hebeldrücken liegen die Bestrahlten 17.37 % über der Aktivität der Kontrollen, 23.81 % über der der Kontrollgeschwister und 26.31 % über der Aktivität der Scheinbestrahlten. Alle Abstände sind bei $p \leq 0.01$ hochsignifikant.

4.2.6.2. Tagesleistung, Aktivität und Leistungssteigerung

Abb. 18, 19 und 20 zeigen die Tagesleistung und Aktivität, in Abb. 21 ist die Leistungssteigerung der Versuchsgruppen in allen Lernprogrammen dargestellt.

DRH 2/1 (Abb. 18a, b und 21 a)

Die Bestrahlten zeigten an jedem Tag die beste, die Scheinbestrahlten die schlechteste Leistung. Mit einer Differenz von 16.55 % (signifikant; $p \leq 0.01$) am ersten, 12.44 % (signifikant; $p \leq 0.05$) am zweiten sowie 11.40 % am dritten Tag unterscheiden sich beide Gruppen deutlich. Leistungsmäßig liegen die Kontrollen am ersten Tag geringfügig vor den Kontrollhorntieren auf Platz zwei der Leistungsskala, am zweiten und dritten Tag hinter diesen (Abb. 18a.)

Bei der Leistungssteigerung (Abb. 21a) vom 1. bis zum 3. Tag liegen die Kontrollhorngruppe und die Scheinbestrahlten vor den anderen Gruppen.

Bei der Tageshöchstaktivität (Abb. 18b) liegt jede Gruppe einmal an erster Stelle mit Ausnahme der Scheinbestrahlten, die an jedem Tag die geringste Aktivität zeigen.

DRH 4/2 (Abb. 19a, b und 21 b)

Die Bestrahlten erbringen am ersten Sitzungstag die höchste, am zweiten und dritten Tag die niedrigste Lernleistung aller Testgruppen (Abb. 19b). Die Kontrollhorn-tiere liegen am 1. Tag hinter der Leistung der Scheinbestrahlten an dritter und am zweiten und dritten Tag vor diesen und den Kontrollen an erster Stelle.

Während des DRH 4/2- Programmes (Abb. 21b) steigern alle Gruppen ihre Leistung signifikant ($p \leq 0.05$) gegenüber den Bestrahlten. Dabei erzielten die Kontrollen die höchste, KH- und SH-Gruppe die zweithöchste Steigerung. Vergleicht man die Leistungssteigerung vom 1. Tag DRH 2/1 bis zum 3. Tag DRH 4/2 (Abb. 21c), steigern sich die beiden zuletzt genannten Gruppen (KH und SH) ebenfalls signifikant ($p \leq 0.05$; $p \leq 0.1$) gegenüber den Bestrahlten, die mit der geringsten Steigerungsrate noch hinter den Kontrollen liegen.

Die Scheinbestrahlten zeigen an allen DRH 4/2- Tagen die geringste Aktivität, während die Bestrahlten am ersten, deren Geschwister am zweiten und die Kontrollen am dritten Tag die höchste Aktivität aufweisen (Abb. 19b).

DRL 1/8 (Abb. 20a, b und 21d)

Hier zeigen die unbestrahlten und scheinbestrahlten Tiere an allen Tagen hochsignifikante ($p \leq 0.01$), die Kontrollen signifikant ($p \leq 0.05$) höhere Leistungen als die Bestrahlten, die jeweils an letzter Stelle liegen. Leistungsmäßig liegt die KH-Gruppe am ersten Tag auf Platz eins vor der SH- und KO-Gruppe, am zweiten und dritten Tag zwischen beiden letztgenannten auf Platz zwei (Abb. 20a).

Die SH-Tiere steigerten ihre Leistung deutlich ($p \leq 0.1$) gegenüber den anderen Gruppen, die eine nahezu ausgeglichene Zuwachsrates zeigen (Abb. 21d).

Mit der höchsten Aktivität liegen die BH-Tiere an allen Tagen vor den KO-Tieren mit der zweithöchsten Aktivität. Die SH zeigen am ersten Tag die dritthöchste Aktivität vor den KH, am 2. und 3. Tag hinter diesen die geringste Aktivität aller Gruppen. Die Aktivität der BH ist gegenüber den SH an allen drei Sitzungstagen, gegenüber den KH und KO am 1. und 2. Sitzungstag signifikant erhöht (Abb. 20b)

4.2.6.3. Leistungs- und Aktivitätsverlauf über 3 Tage

DRH 2/1 (Abb. 22a und b)

Abb. 22a zeigt den Verlauf der Lernleistung, Abb. 22b den Verlauf der Aktivität über 48 Perioden (= Hell-Dunkel-Phasen) im DRH 2/1- Programm, das nach dem Vortraining (PT) in der 3. Periode begann. Auf die Darstellung der PT-Ergebnisse (1. und 2. Intervall) wurde verzichtet, da dort jeder Hebeldruck belohnt und somit keine eigentliche Lernanforderung an die Tiere gestellt wurde. Die Kontrollen verzeichnen zwischen dem 6. - 12. und dem 16. - 18. Intervall den größten Leistungszuwachs aller Versuchsgruppen, fallen danach aber kontinuierlich ab und belegen am Ende des Programms den letzten Platz in der Leistungsskala. Den größten Leistungszuwachs aller Gruppen bis zum 4. Intervall zeigen die Scheinbestrahlten, deren Leistung danach ebenso deutlich wieder abfällt. Vom 9. - 36. Intervall liegen sie zusammen mit den Kontrollhorntieren unter der Leistung der Vergleichsgruppen. Die Zuletztgenannten erbringen über große Abschnitte des Programms (vom 9. - 13. und vom 22. - 36. Intervall) die schlechteste Leistung aller Versuchsgruppen, belegen aber nach einer deutlichen Steigerung vor den SH den zweiten Platz in der Leistungsskala. Nach einem zweistufigen Leistungsanstieg bis zum 14. Intervall steigern die Bestrahlten kontinuierlich ihre Leistung und zeigen nach der Hälfte der Testsitzung bis zu deren Ende die höchste Lernleistung aller Versuchsgruppen.

Beim Aktivitätsverlauf der DRH 2/1-Sitzung (Abb. 22b) sind drei Maxima zu erkennen, die in der Zeit von 22.30 Uhr bis 2.30 Uhr liegen. Die Bestrahlten zeigen bei den ersten beiden Spitzen die höchsten und bei der letzten Spitze die zweithöchsten Werte nach den Kontrollen. Die Höchstwerte der Scheinbestrahlten liegen weit unter denen der Vergleichsgruppen, außerdem zeigen sie zwischen 8.30 Uhr und 14.30 Uhr am ersten und dritten Programmtag zusammen mit den Kontrollhorntieren einen Aktivitätsanstieg zu einer Tageszeit, bei der die Aktivität der beiden anderen Vergleichsgruppen gegen Null geht.

DRH 4/2 (Abb. 23a und b):

Bei diesem Programm traten zweimal technische Defekte an der Erfassungsanlage auf. Dadurch waren für die KH- am ersten und für die KO-Gruppe am letzten DRH 4/2- Tag keine auswertbaren Daten verfügbar.

In Abb. 23a fällt der gleichmäßige Leistungsverlauf der vier Versuchsgruppen auf. Der steile Anstieg der Leistung bis zum 4. Intervall wird gefolgt von einem flacheren, wobei die KO den geringsten Anstieg zeigen. Ein weiterer steiler Leistungszuwachs der Vergleichsgruppen, der bei den BH nicht zu verzeichnen ist, wird von einer Phase geringeren Zuwachses weitergeführt und durch einen Leistungseinbruch im 32. Intervall beendet. Alle auswertbaren Versuchsgruppen steigern danach erneut kontinuierlich ihre Leistung bis zum Versuchsende.

Die Bestrahlten liegen über ca. 40 % der Versuchszeit (vom 17. - 36. Intervall) unter der Lernleistung der Vergleichsgruppen. Im Gegensatz zu den deutlichen Leistungsunterschieden am Ende der beiden anderen Programme (vgl. Abb. 22a und 24a), liegen hier die Leistungen der drei auswertbaren Versuchsgruppen nahe beieinander.

Entsprechend den Programmanforderungen liegen auch die vier Aktivitätsmaxima im DRH 4/2- Programm fast doppelt so hoch wie im vorausgegangenen Test (Abb. 23b). Die Maxima 2 - 4 sind der Nachtaktivität der Tiere entsprechend zwischen 22.30 Uhr und 2.30 Uhr zu finden. Diesen Aktivitätsspitzen ist am ersten Tag jeweils ein etwas geringes Maximum vorgelagert, an den folgenden Tagen aber von 8.30 Uhr - 11.30 Uhr nachgelagert. Vom 1. - 3. Versuchstag vermindert sich die Höhe dieser Aktivitätsspitzen auf etwa ein Drittel. Nach diesen "sekundären Peaks" sinkt die Aktivität aller Versuchsgruppen zwischen 14.30 Uhr und 18.00 Uhr gegen Null ab.

Am 1. Programmtag zeigen die BH-Tiere die höchste Anzahl der Hebeldrücke, am zweiten Tag liegen diese aber um 100 unter, am 3. Tag um 50 - 100 Hebeldrücken über denjenigen der Vergleichsgruppen.

DRL 1/8 : (Abb. 24a und b)

Bedingt durch Fabrikationsfehler zeichneten zwei Disketten die Daten des 1. DRL 1/8- Tages bei der SH- und KO-Gruppe nicht auf. Aus den handschriftlich festgehaltenen Tagesendresultaten konnte die Leistung des letzten Intervalls des ersten DRL 1/8- Tages für beide Versuchsgruppen berechnet werden (in der graphischen Darstellung sind diese Werte durch die Initialen KH und SH gekennzeichnet).

Wie im DRH 4/2- Programm, fällt auch hier (Abb. 24a) der nahezu gleichmäßige Leistungsverlauf aller Versuchsgruppen auf, der durch drei Leistungsspitzen jeweils am Anfang des 1., 2. und 3. Tages gekennzeichnet ist. Der Leistungsabfall nach diesen "Peaks" fällt bei den BH am deutlichsten aus. Über die ganze Versuchsdauer liegen die Werte der Zuletztgenannten deutlich unter, die der SH über denen der Vergleichsgruppen. KO- und KH-Gruppe erbringen am Anfang des zweiten, KH- und KO-Gruppe am Anfang des dritten Versuchstages die zweithöchsten bzw. die dritthöchsten Leistungen.

In Abb. 24b ist der Aktivitätsverlauf im DRL 1/8- Verfahren aufgezeigt. Die Maxima und Minima sind um die gleiche Tageszeit wie bei den vorausgegangenen Programmen zu finden. Die Aktivitätsmaxima nehmen in allen Sitzungen allmählich in ihrer Höhe ab, während die entsprechende Lernleistung im Vergleich dazu im 4/2- und 1/8- Programm weiter ansteigt.

An jedem einzelnen Versuchstag in den drei Testverfahren wurden um 8.30 Uhr die Versuchskäfige auf Fehler überprüft. In dieser Zeit sind auch die bereits im DRH 4/2- Programm beschriebenen, im 1/8- Verfahren weniger deutlich ausgeprägten, "sekundären" Aktivitätsspitzen zu finden. Die BH zeigen von allen auswertbaren Gruppen die höchsten Nachtmaxima.

4.2.7. Hell-Dunkel-Diskriminierung

Die Hell-Dunkel-Diskriminierung gibt den prozentualen Anteil der Hebeldrücke in den Hellphasen an den insgesamt ausgeführten Hebeldrücken an.

Abb. 25 zeigt die Gruppenmittelwerte am Ende eines Versuchstages für jedes durchgeführte Programm im Form von Säulendiagrammen. Am ersten und zweiten Tag des DRH 2/1-Programmes zeigten die BH etwas höhere Werte. Alle Versuchsgruppen steigern sich im Laufe der Tage und von einem zum nächsten Programm, dabei zeigen sie ab dem dritten DRH 2/1-Tag nahezu ausgeglichene Werte.

4.2.8. Gewichtsentwicklung während der Tests

In der 14. - 25. Lebenswoche durchliefen die Versuchsgruppen alle Lernprogramme. In Abb. 26 erkennt man, daß die Gewichtskurven der Gruppen bis zum Schnittpunkt in der 23. Woche konvergieren und danach wieder divergieren. Die Bestrahlten zeigen einen nahezu kontinuierlich ansteigenden Gewichtsverlauf, bleiben aber den größten Teil der Zeit unter den Werten der Vergleichsgruppen, deren Gewichtsverläufe hingegen durch deutliche Schwankungen gekennzeichnet sind. In der 29. Lebenswoche, vier Wochen nach dem letzten Testdurchgang, wurden die Endgewichte bestimmt.

Aus Tab. 13a wird ersichtlich, daß die BH-Tiere von der 13.-29. Woche mehr zugenommen haben als die SH- und KH-Tiere und dadurch das zu Versuchsbeginn bestehende Gewichtsdefizit (Tab. 13b) zu den Vergleichsgruppen zwar verringern, jedoch nicht ausgleichen konnten. Die KO haben ein deutlich höheres Endgewicht ($p \leq 0.1$) als die BH, die wie zu Versuchsbeginn nach den SH und KH die leichteste Gruppe stellen (Tab. 13a).

Bei Wurf Nr. 17 kreuzten sich die Gewichtskurven der bestrahlten und unbestrahlten Geschwister vom 1.-21. Tag p.p. mehrmals. Am 21. Tag p.p. waren die BH-Tiere schwerer als die KH-Tiere und wurden deshalb nicht zu den Verhaltenstests herangezogen.

In der 29. Woche p.p. waren die unbestrahlten Ratten jedoch durchschnittlich um 29,52 g schwerer als ihre bestrahlten Geschwister (vgl. 3.2.8.).

4.2.9. Vergleich der Tagesleistung von bestrahlten und unbestrahlten Wurfgeschwistern

In Abb. 27 werden die Tagesleistungen der Versuchsgruppen BH und KH aufgeschlüsselt nach der Leistung der vier Würfe, aus denen sie sich zusammensetzten. Dabei stehen sich jeweils bestrahlte und unbestrahlte Geschwister aus einem Muttertier gegenüber, deren Leistungsunterschiede somit direkt ablesbar sind. Der 2. Vorteil dieser Darstellung ist, daß deutliche vom Gruppenmittel abweichende Einzelerwerfleistungen, die durch die Bildung des arithmetischen Mittels nivelliert werden (vgl. Abb. 18, 19 und 20), hier herausgestellt werden können.

Solche abweichenden Leistungen sind im DRH 2/1- Programm (Abb. 27a) zu erkennen, in dem bereits am 1. Testtag der 2. KH-Wurf mit 2.04% und am 3. Tag der 4. KH-Wurf mit 4.29% über den Werten der bestrahlten Geschwister liegen. Die Leistungen des nur aus zwei Tieren bestehenden 1. KH-Wurfes ist mit Fragezeichen gekennzeichnet, da bei Tiernummer 21 eine Signallampe im Testkäfig ausgefallen war und ein negativer Einfluß auf die gezeigte Leistung nicht ausgeschlossen werden konnte. Während der 2., 3. und 4. KH-Wurf schon ab dem 2. DRH 4/2- Tag (vgl. Abb. 27b) deutlich über der Leistung der BH-Geschwister liegen, diesen Vorsprung am 3. Tag noch vergrößern, erreicht der benachteiligte Wurf 1 erst hier die Leistung der bestrahlten Tiere. Mit einer Ausnahme liegen alle KH-Würfe an allen DRL 1/8- Tagen deutlich über der Leistung der bestrahlten Geschwister.

Da die hier miteinander verglichenen Wurfanteile nur aus jeweils zwei oder drei Tieren bestanden, wurde auf die statistische Berechnung und die Darstellung der Standardabweichungen verzichtet.

4.2.10. Leistungsstreuung bei verwandten und nichtverwandten Würfen

Bei den drei gebildeten Vergleichsgruppierungen (BH/KH, BH/SH, BH/KO) wurden die Leistungsdifferenz der einzelnen Würfe und daraus die Standardabweichung für die gesamte Gruppierung an jedem Lernprogrammtag berechnet und in Abb. 28a, b, c dargestellt (vgl. 3.2.9.3.).

An 5 von 9 Testtagen (3. Tag DRH 2/1, 1. und 2. Tag DRH 4/2, 1. und 2. Tag DRL 1/8) zeigte die verwandte BH/KH-Gruppierung die geringste Leistungsstreuung. Die BH/KO-Gruppierung zeigte an drei Tagen (1. und 2. DRH 2/1-Tag, 3. DRH 4/2-Tag) und die BH/SH-Gruppierung am letzten DRL 1/8-Tag die geringste Streuung aller Gruppen. Durch die an allen DRH 4/2-Tagen gezeigte Nulleistung von je einem Probanden der BH- und KH-Gruppe sowie je zwei Tieren bei der SH- und KO-Versuchsgruppe entstanden die hohen Standardabweichungen (vgl. Abb. 28b, sowie 4.2.6.2).

Aus Tab. 15 ist zu ersehen, daß der Variationskoeffizient (berechnet aus den Leistungsdifferenzen von 9 Versuchstagen) bei der BH/KH- und BH/SH-Gruppierung nahezu übereinstimmt. T- und U-Test erbrachten ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Vergleichsgruppierungen.

4.3. ERGEBNISSE DER ZUSÄTZLICHEN UNTERSUCHUNGEN

4.3.1. Barrentest

Der bereits 1958 von Furchtgott und Echols durchgeführte Barrentest sollte Aufschluß über eventuell vorliegende Koordinationsstörungen bei den Versuchstieren geben. Getestet wurden die männlichen Geschwister der Versuchstiere in einem Alter von 32 Tagen. Abb. 29 gibt die mittleren Abstände in 1/4-Zoll-Schritten, die von den Testgruppen gemeistert wurden, in Form eines Säulendiagramms an. Mit rund 6/4 Zoll (5.8 x 1/4 Zoll) überwandten die Bestrahlten einen um 1/4 Zoll größeren Abstand zwischen den Barren als die Kontrolltiere. Eine halbe Einheit weniger als die Letztgenannten schafften die Kontrollhorn- und scheinbestrahlten Tiere, die mit Werten von 4.6 und 4.5 x 1/4 Zoll dicht nebeneinander liegen. Die errechneten Differenzen zwischen den Versuchsgruppen waren nicht signifikant.

4.3.2. Hirn- und Körpergewichte

Am Anfang und Ende der Verhaltenstests (13. und 25. Woche) wurden das Körper- und Hirngewicht von männlichen Geschwistern der Versuchstiere bestimmt. In Tab. 16 und 17 sind die ermittelten Werte und das Verhältnis Hirngewicht/100 g Körpergewicht aufgeführt und in Abb. 30a und b graphisch dargestellt.

Beim Körpergewicht lagen die Scheinbestrahlten in der 13. Woche vor den Kontrollhorn-Tieren und deren bestrahlten Geschwister auf Platz 1 der Gewichtsskala. Die Kontrollen, die durchschnittlich 1.5 Wochen jünger waren, stellten die leichteste Versuchsgruppe. Das Hirngewicht der BH-Männchen lag signifikant ($p \leq 0.02$; $p \leq 0.05$) unter den Werten von SH- und KH-Männchen. Trotz des signifikant geringeren Hirn-

gewichts lagen die BH im Verhältnis Hirngewicht/100 g Körpergewicht geringfügig vor den Vergleichsgruppen SH und KH.

In der 25. Woche stellten die BH-Tiere mit einem durchschnittlichen Körpergewichtsdefizit von 15 g zu den Vergleichsgruppen die leichteste Gruppe. Bei den Hirngewichten lagen die KO- und SH-Tiere signifikant ($p \leq 0.05$) über den Werten der BH, die nach ihren unbestrahlten Geschwistern die geringsten Gewichte erbrachten. In der Relation Hirngewicht/100 g Körpergewicht lagen die bestrahlten nach den Kontrollen an zweiter, die scheinbestrahlten an dritter und die Kontrollhorn-Tiere an letzter Position. Vergleicht man die Hirngewichte der 13. und 25. Woche so fällt auf, daß BH, KH und SH ihre Werte im wesentlichen beibehalten, die KO jedoch deutlich verbessert haben.

5. D I S K U S S I O N

5.1. Gewichtsentwicklung der Muttertiere im Vor- und Hauptversuch

Die im Vorversuch ohne Narkose am 11. Tag p.c. immobilisierten graviden Ratten nahmen im Vergleich zu den narkotisierten Tieren bis zum 14. Tag p.c. signifikant weniger zu (Tab. 5). Die Jungtiersterblichkeit war bei den Nachkommen aus den nicht narkotisierten Rattenmüttern etwa doppelt so hoch wie bei der Vergleichsgruppe (Tab. 8). Die bereits von Barlow et al. (1978) und Goldmann und Yakovak (1963) beschriebene Gewichtsreduktion bei fixierten, tragenden Ratten wird noch deutlicher, wenn man die Gewichtsentwicklung der im Vorversuch behandelten Tiere (Abb. 14b) mit der nahezu einheitlichen Gewichtszunahme der Muttertiere des Hauptversuchs (Abb. 14a und c) vergleicht.

Ein Gewichtsverlust am Tag nach der Bestrahlung, wie ihn Wilson und Karr (1951) nach einer Exposition am 10. Tag p.c. mit 0.96 Gy feststellten, konnte in unserem Versuch nicht beobachtet werden.

Trotzdem ist eine Strahlenwirkung auf die Gewichtsentwicklung der Föten nicht auszuschließen, da die BM-Gruppe im Vergleich zu den anderen Nulliparae-Tieren zwischen dem 0. - 21. Tag p.c. die geringste Zunahme aufwies (Tab. 9).

5.2 Wurfgröße, Neugeborenengewicht und Aufzuchtleistung

Bestrahlte und unbestrahlte Wurfanteile waren gleich groß, wobei die bestrahlten ein etwas geringeres Neugeborenengewicht zeigten. Ihre Gewichte und die der Vergleichsgruppen lagen in dem von der Literatur angegebenen Normbereich (v. Gulden et al., 1975; Jung, 1962).

Mit 97.22 % aufgezogenen Jungen, lagen die zur Hälfte bestrahlten und von Ammen aufgezogenen Würfe, oberhalb der Grenze von natürlich aufgezogenen Jungen, die von Hagemann u. Schmidt (1960) beim ersten Wurf mit 83% bei durchschnittlich 7.3 Jungen pro Wurf angegeben wird. Auch die Werte der anderen Gruppen lagen deutlich über diesen Angaben.

Ein negativer Einfluß der Bestrahlung am 11. Tag p.c. sowie des Kaiserschnittverfahrens und der Ammenaufzucht auf Wurfgröße und Vitalität der Nachkommen konnte somit in unserer Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

5.3. Gewichtsentwicklung bis zum Versuchsende

Die BH-Tiere zeigten bis zum Absetzen die geringste Gewichtszunahme aller Jungtiere; zu den SH war der Unterschied signifikant (Tab. 12).

Vergleicht man die Gewichtsentwicklung der für die Verhaltenstests ausgewählten Versuchstiere vom 1. Tag p.p. bis zum Beginn der Lernprogramme, so nahmen die BH in dieser Zeit signifikant weniger zu als die KH und SH (Tab.13).

Die bei den bestrahlten männlichen Geschwistern der Versuchstiere zu Beginn und am Ende der Verhaltenstests festgestellten Hirngewichte waren im Vergleich zu den SH und KH in der 13. Woche p.p. und zu den SH und KO in der 25. Woche p.p. signifikant vermindert. Ihr deutlich reduziertes Körpergewicht führte bei der Hirn-/Körpergewichtsrelation zu Werten, die mit denen der Vergleichsgruppen nahezu übereinstimmten.

Bei den vier Wochen nach Ende der Tests bestimmten Körpergewichten der weiblichen Tiere konnten keine signifikanten Unterschiede mehr festgestellt werden; die BH-Tiere stellten jedoch immer noch die leichteste Gruppe.

Unter Wachstumshemmung versteht man das Unvermögen des Neugeborenen, sein altersgemäßes Körpergewicht oder -größe zu erreichen (SSK-Bericht, 1984). Diese Hemmung konnte bei der Körpergewichtsentwicklung der Bestrahlten eindeutig bis zur 13. Woche p.p. und beim Hirngewicht bis zur 25. Woche p.p. in unserem Versuch nachgewiesen werden. Die mit den unbestrahlten Gruppen übereinstimmenden Hirn-/Körpergewichts-Quotienten lassen einen proportionalen Verlust und/oder eine Bildungshemmung von Hirn- und Körperzellen durch die Bestrahlung vermuten.

Dafür spricht eine Untersuchung an Rattenföten, die am 11. Tag p.c. mit 1.44 Gy bestrahlt wurden, und bei denen Wegner (1968) eine Reduktion des DNS-Stoffwechsels beim Gehirn um 70 % und bei anderen Organen (Herz, Darm) um 50 % für die Dauer von 5 Stunden nach der Bestrahlung feststellte. Der blockierte Zellzyklus äußerte sich hier in einer 15 Stunden andauernden Senkung der Mitoserate auf 1 % des Ausgangswertes, der erst nach 48 Stunden wieder erreicht wurde. Begleitet wurden diese Vorgänge durch akute Zellnekrosen in allen Organen, besonders aber im Gehirn. Beachtet man die kurze Gestationsdauer der Ratte von 21 - 23 Tagen, so läßt sich die Auswirkung einer über zwei Tage hinweg gesenkten Mitoserate etwa abschätzen.

Wilson und Karr (1951) stellten bei Ratten, die am 10. Tag p.c., und Rugh et al. (1964) bei Mäusen, die am 8., 9. oder 10. Gestationstag mit 0.96 Gy bestrahlt worden waren, deutlich reduzierte Geburtsgewichte und eine verminderte Gewichtsentwicklung bis ins Alter von zwei bis drei Monaten fest. Die verminderte Gewichtsentwicklung beobachtete auch Jensh (1985), der Ratten am 9. Gestationstag mit 0.6 Gy bestrahlte. Eine bleibende Reduktion des Hirncortexgewichtes um 15 % und des Resthirnes um 8 % bei gleichem Hirn-/ Körpergewichtsverhältnis wie bei den Kontrollen stellte auch Martin (1977) bei Rattenföten fest, die am 18. Tag mit 0.8 Gy in utero bestrahlt worden waren.

5.4. Verhaltenstests

5.4.1. Lernleistung und Aktivität

Die Ergebnisse der Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1) Im DRH 2/1- Programm zeigten die BH-Tiere im Durchschnitt die höchste Aktivität und Lernleistung aller Gruppen (Abb. 17a). In der Lernleistung lagen sie signifikant vor der SH-Vergleichsgruppe, zeigten jedoch eine relativ geringere Leistungssteigerung als diese (Abb. 21a).

2) In dem folgenden DRH 4/2-Verfahren sind Leistung und Aktivität aller Gruppen nahezu ausgeglichen (Abb. 17b). Eine Ausnahme bilden die SH-Nachkommen, die bei gleicher Lernleistung eine deutlich geringere Aktivität zeigen. Bei der Leistungssteigerung vom ersten Programm zum zweiten Lernprogramm liegen alle Gruppen signifikant vor den bestrahlten Tieren (Abb. 21c).

3) Die bestrahlten Tiere weisen bei einer signifikant höheren Aktivität eine signifikant geringere Lernleistung als die Vergleichsgruppen im DRL 1/8-Bestärkungsschema auf (Abb. 17c).

Auf den ersten Blick erscheinen die Ergebnisse unter Punkt 1 und 3 widersprüchlich: Zu Anfang zeigen die BH-Tiere eine signifikant höhere Leistung als eine der Vergleichsgruppen und im letzten Programm liegen sie signifikant unter den Werten aller Vergleichsgruppen. Diese konträren Aussagen findet man auch in der Literatur, auf die im folgenden eingegangen werden soll.

-Erhöhte Lernleistung-

Werboff et al. (1962) stellten bei weiblichen Nachkommen, die am 5. oder 10. Gestationstag in utero mit 0.24, 0.48 oder 0.96 Gy bestrahlt wurden, eine signifikant höhere Lernleistung im Wasserlabyrinth fest. Auch die natürliche Aversion gegenüber menschlicher Berührung war bei diesen Tieren deutlich geringer als bei unbestrahlten Kontrollen. Eine signifikant höhere Lernleistungssteigerung fanden Werboff et al. (1963) bei Tieren, die am 10. Tag p.c. mit 0.48 Gy belastet worden waren.

Noch deutlichere Ergebnisse ergaben sich bei Verfahren, bei denen die konditionierten Reaktionen der Tiere mit Bestrafungen statt Belohnungen bestärkt wurden. Dieser Bestrafung konnten die Probanden durch aktive oder passive Verhaltesreaktionen (active, passive avoidance) entgehen. Bei solchen Avoidance-Tests stellten Furchtgott und Wechkin (1962), Sharp (1965), Deagle und Furchtgott (1968) und Tamaki und Inouye (1979), die alle am 16. oder 17. Tag p.c. mit 1.92 Gy bestrahlten, eine gesteigerte Lernleistung bei den bestrahlten Tieren fest.

Deagle und Furchtgott (1968) nahmen als Maß für die Lernfähigkeit die Häufigkeit, mit der die Tiere es vermieden, in eine andere Box zu gehen, in der sie einen Stromschlag erhielten (passive avoidance). Da die in utero Bestrahlten die größte Anzahl an Vermeidungsreaktionen zeigten, schlossen die Autoren daraus, daß Schmerzempfindlichkeit und Angst bei diesen Tieren größer waren als bei den Kontrollen.

-Aktivitätssteigerung-

Eine deutlich erhöhte Aktivität und Motilität im "Openfield" und im "Tilting cage" stellten Furchtgott und Echols (1958b) bei Ratten fest, die am 14. oder 15. Tag p.c. mit 0.96 Gy, 1.92 Gy oder 2.88 Gy belastet worden waren. Die gleichen Beobachtungen machten Furchtgott et al. (1968), die am 16. Tag p.c. mit 1.92 Gy, sowie Furchtgott (1963) und Fowler et al (1962), die Tiere am 14. Gestationstag mit 1.44 Gy bestrahlt hatten.

Im "Openfield" wird die Anzahl von überquerten Quadraten, die in einer Ebene aufgezeichnet sind, pro Zeiteinheit bestimmt und davon auf die Aktivität der Probanden geschlossen. Im "Tilting cage" ist der Käfigboden mit Sensoren unterlegt, sodaß die Bewegungen des Tieres von einem zum anderen Ende der Box genau registriert werden können.

-Unveränderte Lernleistung-

Keine reduzierte Lernleistung im Labyrinth stellten Hicks und D'Amato (1966) bei am 17. Tag p.c. mit 1.92 Gy bestrahlten Ratten fest. Auch bei der Fähigkeit, einen Zusammenhang zwischen einer Hell/Dunkel-Unterscheidung und einer dritten Komponente (Belohnung, Bestrafung) herzustellen, zeigten die pränatal bestrahlten Tiere keine Defizite, wie Falk und D'Amato (1962) und Hicks et al. (1962) nach Exposition am 13., 15., 17. oder 19. Gestationstag nach Dosen von 1.44 Gy oder 1.92 Gy an den Nachkommen feststellten. Die gleichen Ergebnisse erzielten Tamaki und Inouye (1976), die keine Einschränkung der Hell-Dunkel-Diskriminierung bei Rattenmännchen, die mit 1.92 Gy am 17. Tag p.c. bestrahlt worden waren feststellen konnten.

-Verminderte Lernleistung-

Levinson (1952) beobachtete, daß Tiere, die am 11. oder 13. Tag p.c. mit 2.88 Gy, 3.6 Gy, 4.32 Gy oder 5.76 Gy bestrahlt worden waren, mehr Fehler machten und bedeutend mehr Zeit brauchten, bis sie die Anforderungen des Labyrinths erfüllten. Auf Grund der hohen Dosen verzeichnete er jedoch starke Neugeborenenverluste und eine hohe Anzahl von Mißbildungen.

Tait et al. (1952), die in der "letzten Gestationswoche" mit 0.86 Gy - 1.72 Gy, und Furchtgott et al. (1958), die mit 0.96 Gy am 14. oder 15. Gestationstag bestrahlten, verifizierten die Ergebnisse Levinsons bei deutlich geringeren Dosen. Während die Kontrollen in Furchtgotts Versuch bereits nach 10 Durchläufen das geforderte Kriterium erfüllten, erreichten die in utero Bestrahlten sogar nach 25 Durchgängen und doppelt so vielen Fehlern nicht das geforderte Lernziel. Diese Autoren bestätigten anhand von Lerndefiziten die hohe Radiosensibilität der Gehirnentwicklung am 14./15. Tag p.c. auch bei niederen Dosen.

Anhand histologischer Schäden war diese strahlenempfindliche Entwicklungsphase bereits von Hicks (1953) bei höheren Dosen nachgewiesen worden war, der aber nach 0.96 Gy keine bleibenden histologischen Schäden feststellen konnte. Deutliche Defizite im Erlernen des Labyrinths stellten auch Fowler et al. (1962) nach Bestrahlung am 14. Tag p.c. mit 1.44 Gy fest.

Kaplan et al. (1963), die in Reihenuntersuchungen mit 0.48 Gy, 0.96 Gy oder 1.44 Gy an verschiedenen Gestationstagen bestrahlten, beobachteten signifikante Lerndefizite nach einer Dosis von 0.48 Gy am 6./7. oder 12. Tag p.c., während sie keine deutlichen Ergebnisse auch nach der doppelten und dreifachen Dosis am 8. oder 9. Tag erzielten. Die von ihnen aufgestellte Sensibilitätskurve der durch 0.48 Gy erzeugten Lerndefizite stieg zwischen dem 9.5. und dem 12.5. Tag p.c. steil an.

Der 11. Tag p.c., an dem unsere Tiere mit 0.6 Gy bestrahlt wurden, lag somit in einer sehr empfindlichen Entwicklungsphase, in der bei höheren Dosen Gehirnmißbildungen (Brent, 1980; Hicks, 1953; Konermann, 1976; Rugh, 1971) und bei niederen Strahlendosen Lerndefizite (vgl. oben: Levison, 1952; Fowler et al., 1962; Furchtgott et al., 1958) produziert werden konnten.

Wegner (1969) bezeichnete den 11. Tag p.c. morphologisch gesehen als den Höhepunkt der Organentwicklung und damit als extrem strahlensensibel, und Kaplan et al (1963) beobachteten deutliche Lerndefizite bei den Tieren, die während dieser Phase pränatal mit niedrigen Dosen (0.48 Gy) belastet worden waren. Jensh (1985) beobachtete hier (9. Tag p.c.) eine deutlich verzögerte Reifung und Gewichtsentwicklung der Nachkommen nach Bestrahlung mit 0.6 Gy.

-Hyperaktivität-

Mehrere Autoren stellten eine erhöhte motorische Aktivität nach pränataler Strahlenexposition fest (vgl. oben: Furchtgott und Echols, 1958b; Fowler et al., 1962; Furchtgott et al., 1968).

Diese Motilitäts- und Aktivitätserhöhung äußerte sich in unserem Versuch in einer erhöhten Hebeldruckaktivität. An 6 von 9 Testtagen zeigten die Bestrahlten eine höhere Aktivität als die Vergleichsgruppen (vgl. Abb. 18b, 19b, 20b), die im letzten Lernprogramm (DRL 1/8) sogar signifikant weniger Hebeldrücke ausführten als die BH-Gruppe (vgl. Abb. 17c). In den ersten beiden Testschemata kamen die gestellten Anforderungen (hohe Anzahl von Hebeldrücken pro Zeiteinheit) der überhöhten motorischen Aktivität der Bestrahlten entgegen. Mit zum Teil doppelt so vielen Hebeldrücken (vgl. Abb. 22b) wie die Vergleichsgruppen erzielten sie am ersten Versuchstag eine deutlich höhere Anfangsleistung. Erst am 2. Versuchstag (nach einer Eingewöhnungszeit) steigern die unbestrahlten Gruppen ihre Aktivität und Leistung, während am 3. Tag ein Rückgang der Aktivität bei gleichzeitiger Leistungssteigerung zu erkennen ist, d.h. die Tiere erhalten mit weniger Hebeldrücken mehr Belohnungen.

Durch das Erkennen der gestellten Anforderungen konnten die unbestrahlten Vergleichsgruppen ihre Leistung signifikant gegenüber den BH-Tieren vom DRH 2/1- zum DRH 4/2-Programm steigern (vgl. Abb. 21b). Hätten die Bestrahlten das Testprinzip ebenfalls erkannt, so hätten sie ihre Leistung ebenfalls deutlich gesteigert.

Ihre zum Teil signifikant höhere "Lernleistung" am Anfang der Versuche (vgl. Abb. 18a) kann daher nicht durch das bessere Erkennen des Testprinzips erzielt worden sein und kann somit, verursacht durch die hohe Motilität der Tiere, durchaus aktivitätsbedingt sein.

-Mangelnde Anpassung an sich ändernde Testbedingungen-
Fowler et al. (1962) beobachteten eine geringere Flexibilität der in utero Bestrahlten, als sie verschiedene Hindernisse im Labyrinth einführten, die die Versuchstiere zwangen, vom gewohnten Weg abzugehen. Die in utero Bestrahlten machten mit steigendem Schwierigkeitsgrad der Hindernisse mehr Fehler als die Kontrollen. Ebenso berichtete Krechewsky (1937), der Ratten 15.6 % der Großhirnrinde operativ entfernt hatte, daß diese ohne Unterschied zu den Kontrollen den schwierigeren, jedoch kürzeren Weg zum Futter wählten. Wurden mehrere Variationen des verkürzten Weges angeboten, so zeigten die Kontrollen eindeutig eine größere Variationsbreite des Verhaltens.

In unserem Versuch waren die Tiere in den ersten beiden Programmen darauf konditioniert worden, durch eine hohe Hebeldruckaktivität eine hohe Anzahl an Belohnungen zu erhalten. Während bei der Umstellung alle Kontrollgruppen das Prinzip des DRL 1/8- Verfahrens (8 s Pause zwischen zwei Hebeldrücken) sofort am 1. Tag erkannten, scheiterten die Bestrahlten hieran. Auch bei der vorangegangenen Umstellung von DRH 2/1 auf DRH 4/2 scheiterten sie, was an der signifikant geringeren Leistungssteigerung gegenüber den Vergleichsgruppen (Abb. 21b) deutlich zu erkennen ist.

Tamaki und Inouye (1979), bei denen in einem aktiven Vermeidungsversuch (active avoidance) die Bestrahlten eine schnellere Lernfähigkeit zeigten, vermuteten, daß die Behandelten durch Strahlenschäden im Hippocampusbereich des Gehirnes auf einen einzelnen Stimulus hin schneller und mit höherer Frequenz reagieren als Unbehandelte, diese Hyperaktivität jedoch durch Einführen von einzuhaltenden zeitlichen Intervallen demaskiert werden müßte. Das Verhalten von Ratten mit Hippocampusschäden charakterisierte Jarrard (1973) mit folgenden Punkten:

1. Eine generelle Erhöhung der allgemeinen Nachtaktivität.
2. Eine geringere Ablenkbarkeit bei zielgerichteten Aktionen, sofern diese mit hoher Aktivität verbunden sind.
3. Eine mangelnde Anpassung in Testverfahren, die von den Tieren eine rasche Umstellung von einer hohen zu einer niederen Hebeldruckaktivität verlangen.

Einige Beobachtungen in unserem Versuch sprechen dafür, daß bei den Testtieren unter anderem auch Schäden im Hippocampusbereich vorlagen:

Über mehr als die Hälfte der ganzen Versuchszeit zeigen die Bestrahlten die höchsten Nachtaktivitätsspitzen (vgl. Abb. 22b, 23b und 24b); an der überwiegenden Zahl der Versuchstage liegt die mittlere Aktivität der Bestrahlten über der der Vergleichsgruppen (Abb. 18b, 19b und 20b) und bei der Umstellung von einer hohen Hebeldruckaktivität im DRH 4/2-Programm auf die niedere im DRL 1/8-Verfahren zeigen sie signifikante Defizite (Abb. 17b und 17c).

Um diese Zusammenhänge deutlicher herausarbeiten zu können, sollten alle 3 Testprogramme in verkürzter Form innerhalb von 6 Tagen durchgeführt werden. Nach dem 2. DRH 2/1- Tag sollten die Tiere sofort mit DRH 4/2-Programm konfrontiert werden, um die Anpassungsfähigkeit (Lernfähigkeit) der Tiere zu überprüfen. Diese Lernfähigkeit müßte sich in einem Aktivitätsrückgang und Leistungssteigerung äußern.

Da alle unbestrahlten Gruppen das Prinzip des DRL 1/8-Programmes schon am 1. Tag erkannt hatten, sollte die Anforderung am 6. Testtag noch einmal erhöht werden (z.B. 1/12 oder 1/16), die Hyperaktivität und geringere Flexibilität der Bestrahlten müßte dadurch noch deutlicher werden.

-Einfluß von pränatalem Stress und Ammenaufzucht-

Oberwallner (1984) und Maershofer (1985), die ebenfalls mit niedrigen Dosen (0.6 Gy) am 11. und 13. Tag p.c. bestrahlt hatten, konnten bei ihren Arbeiten keine Lerndefizite feststellen.

Es sind jedoch zwei Unterschiede im Versuchsansatz herauszustellen. So wurden die Muttertiere in unserem Versuch zur lokalen Bestrahlung fixiert und zweitens die bestrahlten und unbestrahlten Geschwister durch Ammen aufgezogen. Die gleichen widersprüchlichen Ergebnisse erzielten Hicks et al. (1962) und Kiyone et al. (1981) bei den am 17. Tag p.c. mit 1.92 Gy bestrahlten Tieren. Die zuletzt genannten Autoren fixierten die graviden Ratten bei der Strahlenexposition, überließen Ammen die Aufzucht der Nachkommen und erzielten im Gegensatz zu Hicks et al., die keine Fremdaufzucht und Fixation wählten, deutliche Lerndefizite.

Ein ähnliches Phänomen beobachteten Goldmann und Yakovac (1963), die tragende Ratten mit nicht teratogenen Dosen von Salicylaten behandelten und die Tiere am 11. Tag p.c. durch absolute Fixation stressten. Die Nachkommen der so behandelten Tiere zeigten eine erhöhte Mißbildungsrate im Kopfbereich.

Fixationsstress allein, auch über mehrere Stunden, verursachte zwar einen deutlichen Gewichtsverlust der tragenden Tiere und eine erhöhte Neugeborenensterblichkeit, jedoch keine Mißbildungen und Veränderungen des Verhaltens p.p. (Barlow et al. 1978). Eine Ausnahme in diesen Untersuchungen bildeten die gestressten Nachkommen, die durch Ammen aufgezogen worden waren. Diese zeigten eine höhere "Nervosität" als die von der eigenen Mutter aufgezogenen Geschwister.

Ader und Conklin (1963), Hockmann (1961), Thompson (1957), sowie Hutchings und Gibbon (1970) kamen durch die Ergebnisse ihrer Versuche zu dem Schluß, daß Vernaltensänderungen bei pränatal gestressten Tieren nur nach Ammenaufzucht zu beobachten waren.

Wir hatten es in unserem Versuch also mit drei Faktoren, die das postnatale Verhalten verändern, zu tun: Gehirnschäden durch die Bestrahlung während des Höhepunkts der Organogenese, maternaler Fixationsstress und die synergistisch wirkende Ammenaufzucht.

Die gravierenden Verhaltensdefizite, die in unserem Versuch festgestellt worden waren, müssen jedoch durch die pränatale Strahlenexposition verursacht worden sein. Maternaler Stress und Ammenaufzucht hatten in diesem Fall nur eine demaskierende Wirkung. Dies wird an der signifikant besseren Lernleistung der unbestrahlten Wurfgeschwister (KH) deutlich, die ebenfalls mit pränatalem Stress und Ammenaufzucht konfrontiert worden waren und trotzdem keine Defizite aufweisen.

Möglicherweise summierten oder potenzierten sich die genannten Faktoren in ihrer Wirkung, und es kam dadurch zu den in anderen Untersuchungen nicht festgestellten Verhaltensdefiziten nach pränataler Bestrahlung.

Eine Wiederholung unseres Versuchs unter ähnlichen Bedingungen sollte die Reproduzierbarkeit der gefundenen Ergebnisse bestätigen.

5.4.2. Streuung der Lernleistung

Der Lernleistungsvergleich von verwandten und nichtverwandten Würfen (Abb. 28) erbrachte zwar in 5 von 9 Tagen eine geringere Streuung bei den Verwandten, doch ein zusammenfassender Vergleich aller Differenzen am Ende der Versuche ergab keine Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppierungen. Dies spricht für ein genetisch weitgehend einheitliches Tiermaterial, bei dem der Vergleich von Wurfgeschwistern keine eindeutige Verringerung der interindividuellen Streuung erbrachte.

5.5. Barrentest

Die Bestrahlten erbrachten hier die beste Leistung aller Vergleichsgruppen. Auffallend ist die nahezu übereinstimmende Leistung der KH- und SH-Tiere, die in utero der gleichen Behandlung (Fixationsstress des Muttertieres und Scheinbestrahlung) ausgesetzt worden waren.

Die von Werboff et al. (1961) festgestellten signifikanten Koordinationsstörungen bei Tieren, die am 10. oder 15. Tag p.c. mit 0.96 Gy bestrahlt wurden, konnten in unserem Versuch nicht beobachtet werden. Furchtgott und Echols (1958a) erzielten solche Störungen schon bei 0.46 Gy am 14. oder 15. Tag p.c.

Ausschlaggebend für das Abschneiden der Bestrahlten war wahrscheinlich der für die Entstehung von Koordinationsstörungen unsensible 11. Gestationstag, da das Kleinhirn bei der Ratte erst zwischen dem 10. und 15. Gestationstag angelegt wird (Friede, 1975). Gegen Ende der Gestation ist das Kleinhirn zwar entwickelt, doch die Differenzierungsprozesse werden erst einige Tage nach der Geburt abgeschlossen (Hicks, 1953).

Durch die bereits in 5.4.2. erwähnte höhere Aktivität gingen die Bestrahlten "unvoreingenommener" alle Distanzen im Barrentest an und bewältigten dadurch auch größere Abstände als die Vergleichsgruppen.

6. Z U S A M M E N F A S S U N G

Am 11. Gestationstag wurde bei trächtigen Wistar-Ratten das rechte Uterushorn in einer Kobalt-60-Anlage bestrahlt (0.6 Gy Gammastrahlen, 1.05 Gy/min).

Zusammen mit den unbestrahlten Geschwistern aus dem linken Uterushorn wurden die bestrahlten Tiere am 22. Tag p.c. mittels Kaiserschnitt entwickelt und Ammen zur Aufzucht überlassen. Am 11. Tag p.c. scheinbestrahlte und völlig unbehandelte Tiere, die per vias naturales geboren wurden, standen als zweite und dritte Kontrollgruppe zur Verfügung.

Im Alter von 13-25 Wochen wurden die vier Nachkommengruppen (zu je 10 weiblichen Tieren) in Skinner-Testkäfigen mit drei aufeinanderfolgenden instrumentellen Lernprogrammschritten (DRH 2/1, DRH 4/2 und DRL 1/8) konfrontiert. Die Verhaltenstests erbrachten folgende Ergebnisse:

1. Die pränatal bestrahlten Tiere zeigten eine signifikant erhöhte Aktivität.
 2. Die nichtbestrahlten Vergleichsgruppen steigerten ihre Leistung signifikant gegenüber den Bestrahlten.
 3. Die in utero strahlenexponierten Tiere zeigten signifikante Lernleistungsdefizite.
 4. Bei der Konfrontation mit einer neuen Testsituation zeigten die Bestrahlten deutliche Anpassungsschwierigkeiten.
 5. Verwandte und nichtverwandte Würfe wiesen die gleiche Streuung in den ermittelten Leistungsdaten auf.
- Anhand der wöchentlich festgestellten Körpergewichte konnte eine Wachstums hemmung der bestrahlten Tiere bis zur 13. Woche p.p. aufgezeigt werden. Das Hirngewicht der bestrahlten männlichen Tiere war in der 13. und 25. Lebenswoche signifikant gegenüber den Vergleichsgruppen vermindert.

Die Überprüfung der Koordinationsfähigkeit männlicher Tiere im Alter von 32 Tagen erbrachte keine signifikanten Unterschiede.

7. SUMMARY

The effect of ^{60}Co -gamma-radiation on one uterus-horn from pregnant rats on the operant behavior of their offspring.

On day 11 of gestation the right uterus-horn of pregnant Wistar-rats was exposed to ^{60}Co -gamma-radiation (0.6 Gy, 1.05 Gy/min).

On the 22nd day p.c. the irradiated fetuses of the right uterus-horn and the non-irradiated animals of the left uterus-horn were removed by caesarean section and given to foster mothers. Two other control-groups, born per vias naturales, were established. The first group of fetuses had been sham-irradiated on the day 11 of gestation and the other group were untreated controls.

At the age of 13-25 weeks four offspring groups (10 females each) were tested in Skinner-boxes by a series of behavioral schedules of operant conditioning (DRH 2/1, DRH 4/2; DRL 1/8).

The analysis of behavioral performance data revealed the following results:

1. Irradiated animals showed a significantly higher activity.
2. The non-irradiated control groups improved their learning performance significantly compared with the exposed animals.
3. The irradiated animals demonstrated a significant learning deficiency.
4. Confronted with a new test-situation the prenatally irradiated animals showed a lack of variability.
5. A similar standard deviation in performance data of related and non-related groups was found.

By weekly weight-controls growth retardation could be shown until the 13th week p.p. Brain weight of irradiated males in the 13th and 25th week of life was significantly smaller than that of control-males.

Prenatally irradiated males, tested on the 32nd day of life, showed no decrease in locomotor coordination.

Waage

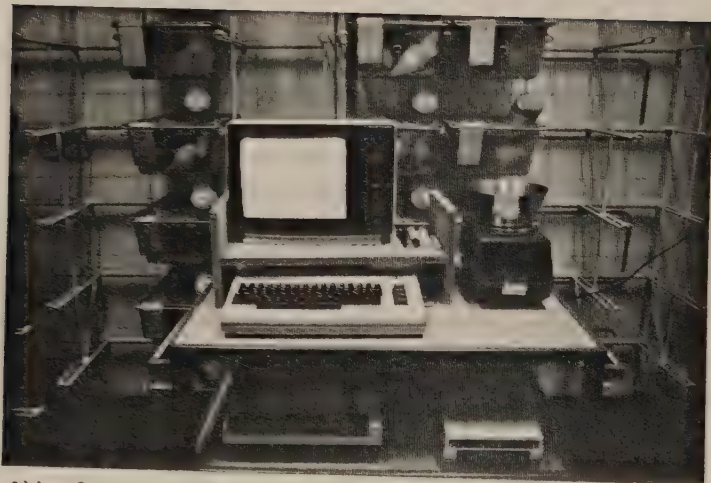


Abb. 1
Tierwaage mit Rechner

Stall

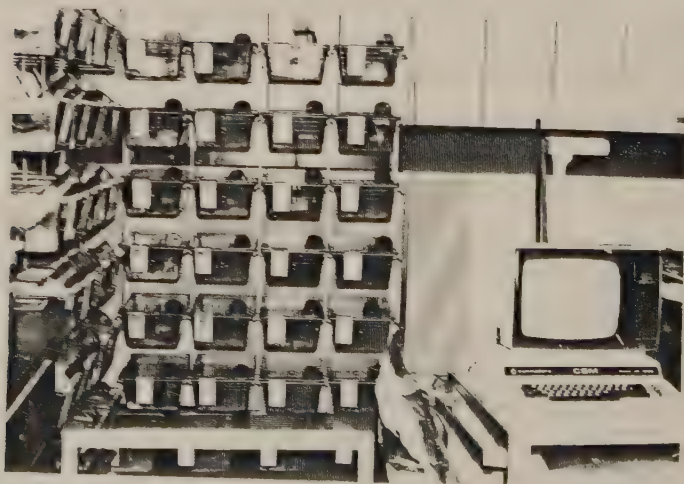


Abb. 2
Tierstall

Fixationsvorrichtung

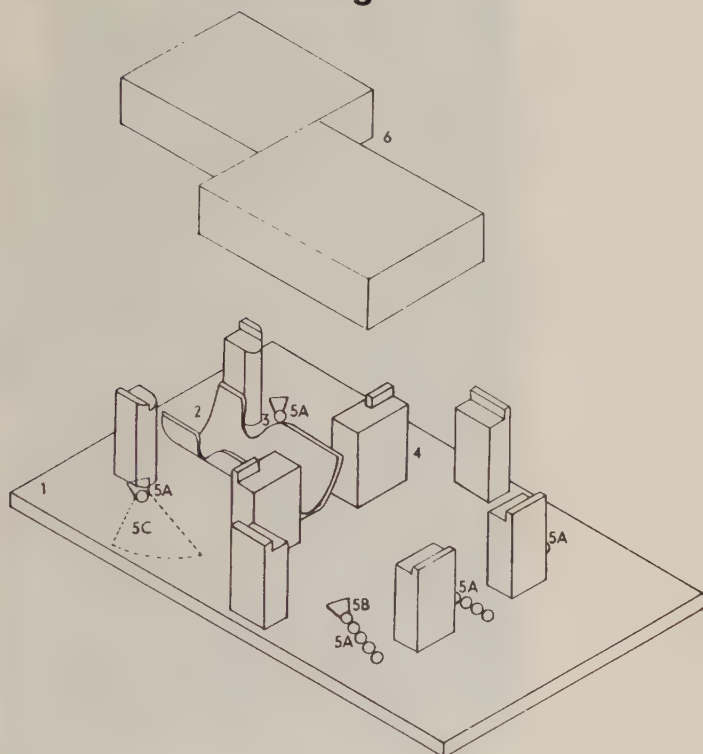


Abb.3

Vorrichtung zur Fixation und Bestrahlung der graviden Ratten. Die Bleiplatten, die Kopf und Thorax sowie linke Abdomenhälfte des Tieres abdecken, sind wegen der besseren Übersicht "schwebend" eingezeichnet.

1. Grundplatte (30 cm x 18 cm x 0,8 cm)
2. Halbierte Röhre (l = 9 cm, d = 4 cm)
3. U-förmige Aussparung (2 cm x 1,5 cm)
4. Stempel mit Stegen (4,5 cm x 2,5 cm x 1,5 cm)
- 5A. Bohrungen (d = 0,5 cm; Abstand: 0,75 cm)
- 5B. In Bohrung eingezogener Gummiring
- 5C. Angedeuteter Verlauf des Gummirings unter der Platte
6. Bleiplatten (8 cm x 11 cm x 3 cm) mit aufgeklebtem Aluminiumfilter (8 cm x 11 cm x 0,3 cm)

Immobilisierung

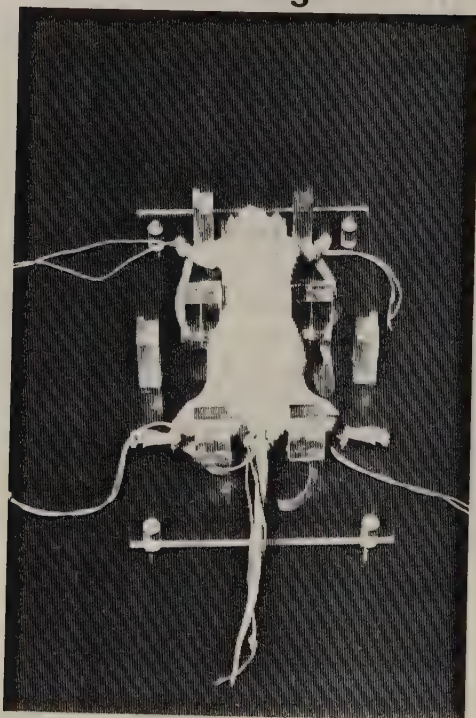


Abb. 4
Zur Bestrahlung fixierte Ratte

Muttertiere

AM-Gruppe	:	12 Ammenmütter
1. Gruppe (BM):		12 Muttertiere zur lokalen Bestrahlung
2. Gruppe (SH):		6 Scheinbestahlte Mütter
3. Gruppe (KO):		6 Kontrollmütter

Abb. 5
Die 3 Muttertiergruppen (BM, SH, KO) dienen zur Erzeugung der 4 Nachkommensgruppen (BH, KH, SH, KO).

Gravider Uterus



Abb.6

Trächtige Ratte am 11. Tag p.c. mit nach cranial vorge-
lagertem Darmkonvolut

Bestrahlungsfeld

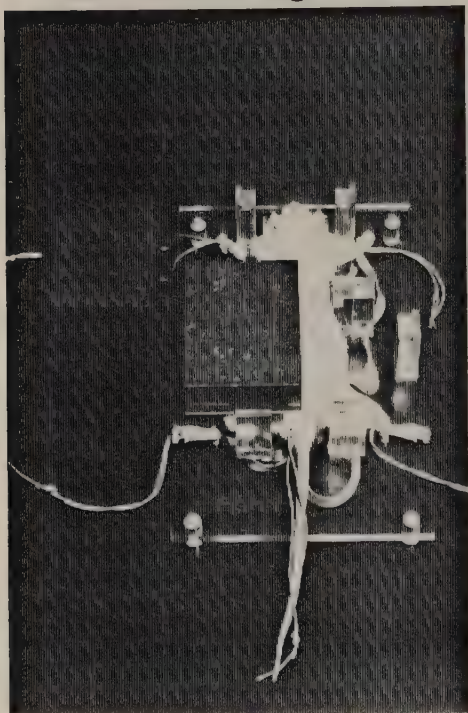


Abb. 7

Zur Bestrahlung fixierte Ratte mit der über der linken, caudalen Körperhälfte justierten Bleiplatte.

Eldorado 78



Abb. 8

Bestrahlungsgerät des Typs ELDORADO 78

Sectio caesarea

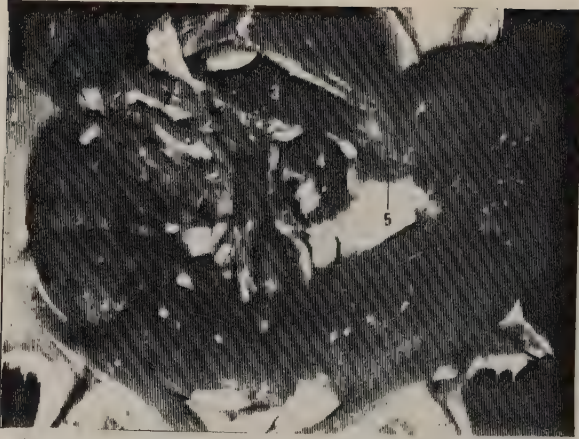


Abb. 9

Aus der Bauchhöhle vorgelagerter Uterus am 22. Tag p.c.
(nach Olds u. Olds, 1984)

Skinnerboxen

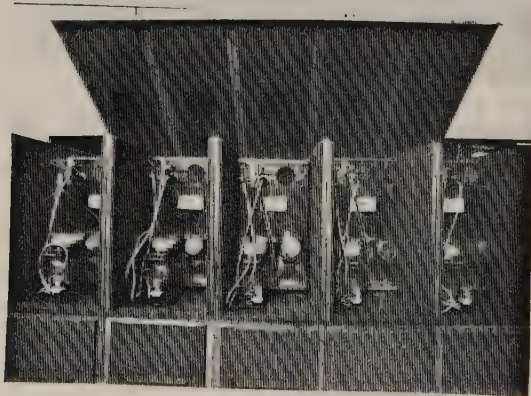
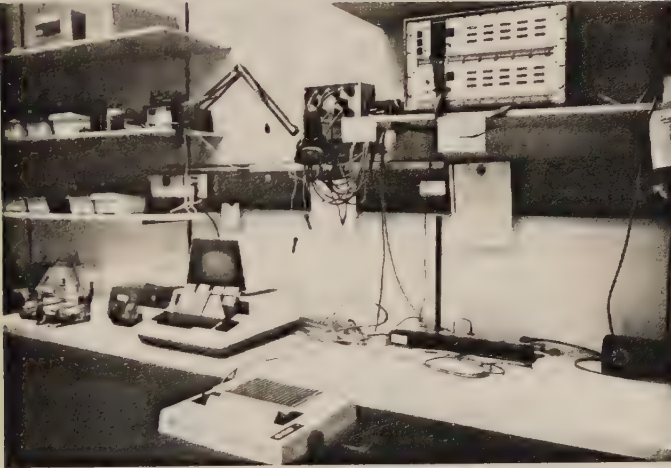


Abb. 10

Testkäfige nach Skinner mit Überboxen

Erfassungsanlage

a



b

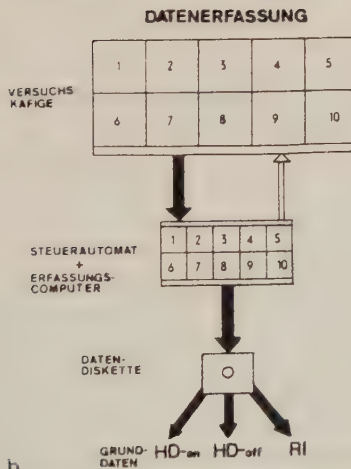


Abb. 11a u. b

- a: Steuerautomat (rechts) und Erfassungscomputer (links)
- b: Schema der Datenerfassung. Datenfluß durch dicke Pfeile, Einspeisung der Lernprogramme PT, DRH und DRL durch dünnen Pfeil gekennzeichnet
- HD-on : Hebeldrücke in den Hellphasen
- HD-off : Hebeldrücke in den Dunkelphasen
- RI : Anzahl der Belohnungen (Reinforcements)

AUSWERTEVERFAHREN

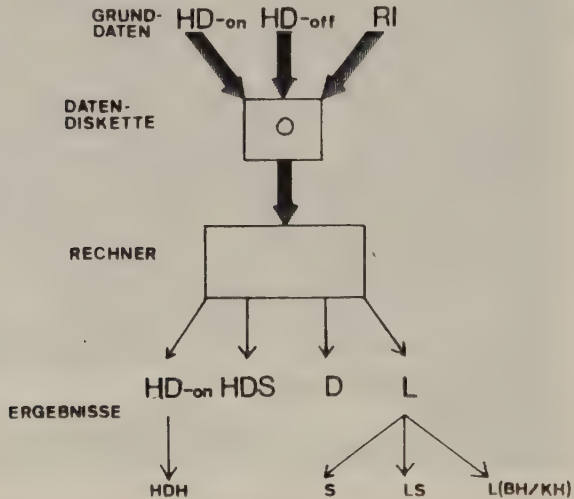


Abb. 12

Schema des Auswerteverfahrens der während der Testsitzungen kontinuierlich aufgezeichneten Daten.

- HDS : Hebeldrucksumme aus HD-on + HD-off
- HDH : Aktivität (= HD-on)
- D : Hell-Dunkel-Diskriminierung (in %)
- L : Lernleistung der vier Versuchsgruppen (in %)
- LS : Leistungssteigerung der vier Versuchsgruppen (in %)
- L(BH/KH): Leistungsvergleich bestrahlter und unbestrahlter Wurfmitglieder
- S : Leistungsdifferenzstreuung zwischen verwandten und nichtverwandten Würfeln der 3 Vergleichsgruppierungen: BH/KH, BH/SH und BH/KO

Barrentest

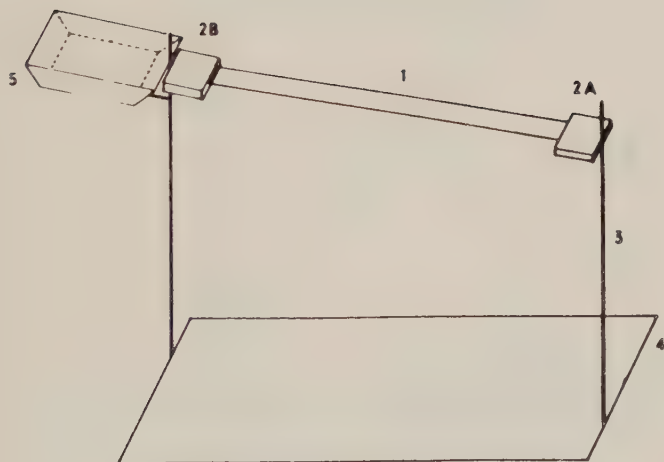


Abb.13

Schema der Barrentestvorrichtung

- 1) Barren
- 2A) Startplattform
- 2B) Zielplattform
- 3) Stativ
- 4) Tisch
- 5) Heimkäfing mit Wurfgeschwistern

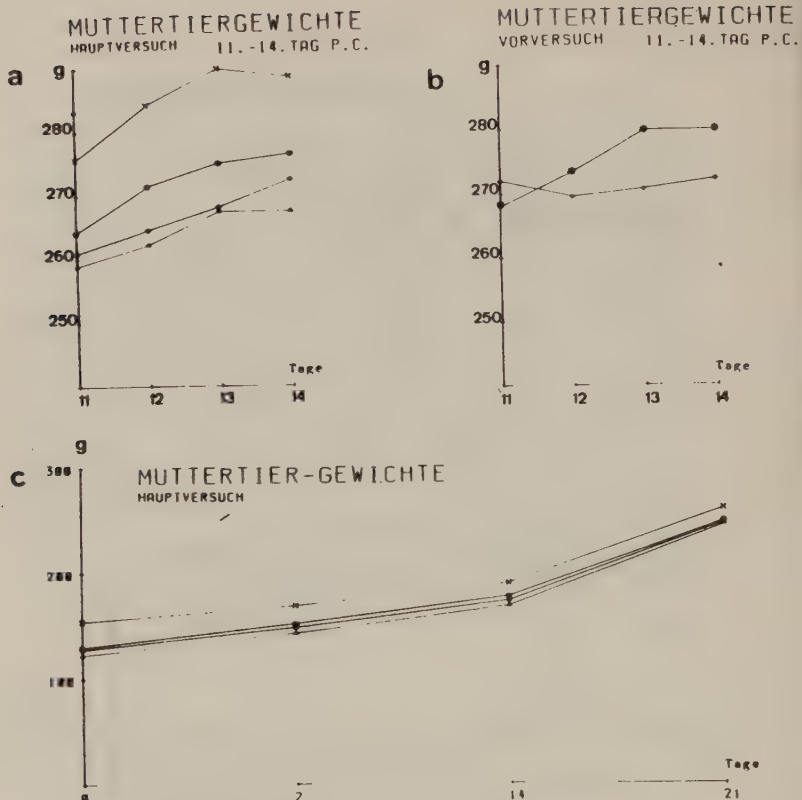


Abb. 14 a, b, c

Gewichtsentwicklung der graviden Tiere im Vor- und Hauptversuch (Gruppenmittelwerte) für:

a: Hauptversuch: 11. - 14. Tag p.c.

b: Vorversuch: 11. - 14. Tag p.c.

c: Hauptversuch: 0. - 21. Tag p.c.

- ▲ -AM: Ammen (unbehandelte Tiere)
- ◆ -BM: Bestrahlte Muttertiere (am 11. Tag p.c. narkotisiert und halbseitig bestrahlt)
- -SH: Scheinbestrahlte (am 11. Tag p.c. narkotisiert und scheinbestrahlt)
- × -KO: Kontrollen (unbehandelte Tiere)
- -MN: Mit Narkose am 11. Tag p.c. fixierte Muttertiere
- ◆ -ON: Ohne Narkose am 11. Tag p.c. fixierte Muttertiere

JUNGTIER-GEWICHTE

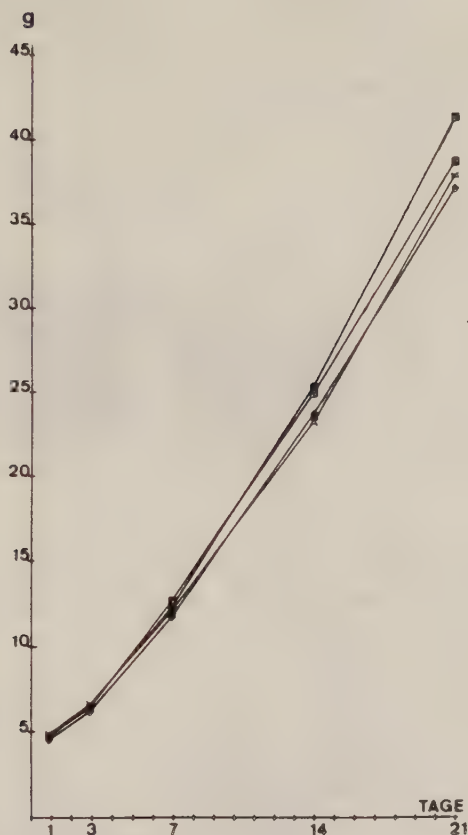


Abb. 15

Gewichtsentwicklung der Jungtiere vom 1. - 21. Tag p.c.
Dargestellt werden die Gruppenmittelwerte der Würfe.

- -BH: Bestrahltes Horn (am 11. Tag p.c. mit 0.6 Gy bestrahlte Geschwister der KH). n = 9
- -KH: Kontrollhorn (am 11. Tag p.c. scheinbestrahlte Geschwister der BH). n = 9
- -SH: Scheinbestrahlte Tiere (am 11. Tag p.c. scheinbestrahlt). n = 5
- × -KO: Kontrolltiere (während der Gestation keiner Behandlung unterzogen). n = 6

GEWICHTE 5.-13. WOCHEN P.P.

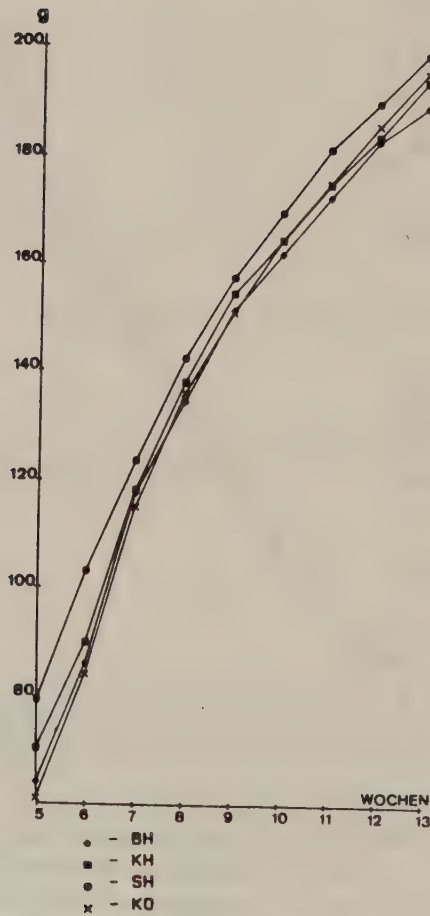
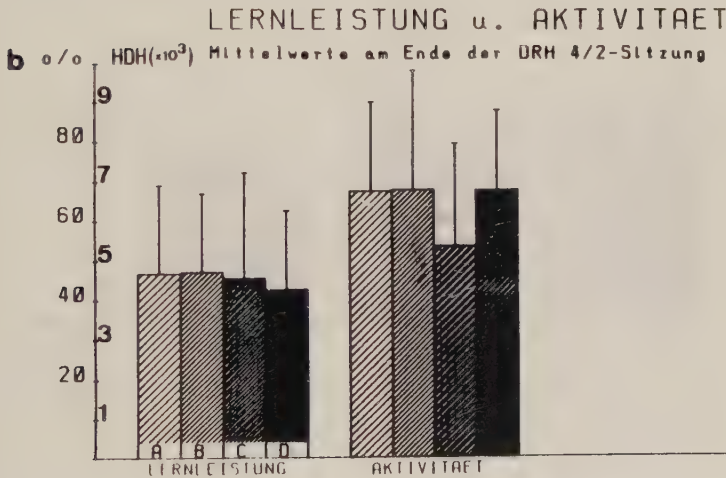
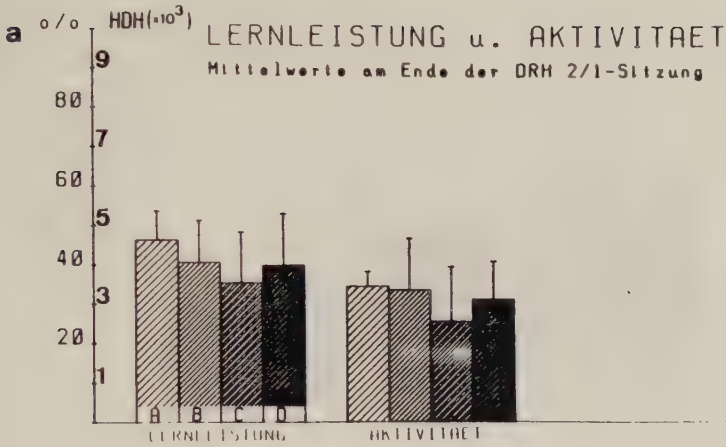


Abb. 16

Gewichtsentwicklung der Versuchsgruppen von der 5. - 13. Lebenswoche. Dargestellt werden die Gruppenmittelwerte der aus zehn weiblichen Tieren bestehenden Versuchsgruppen

(Abb.17, Legende S. 90)



A = BH
B = KH
C = SH
D = KO

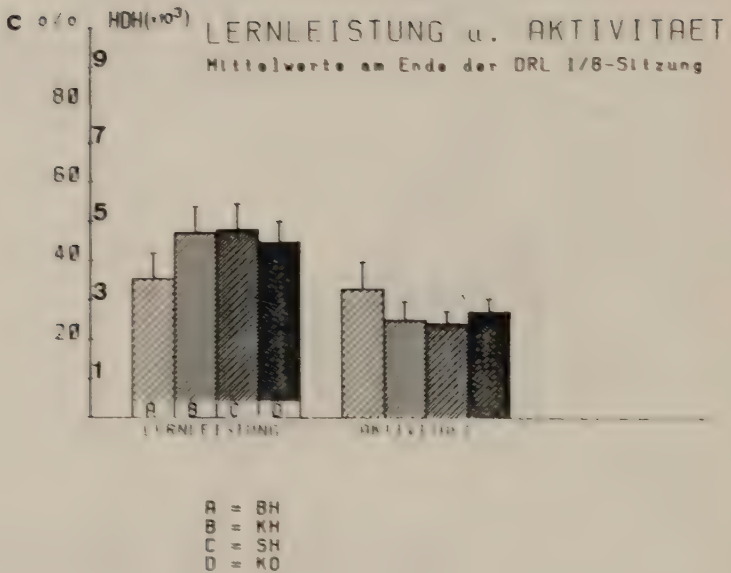


Abb. 17 a, b, c

Mittlere Lernleistung und Aktivität der vier Versuchsgruppen am Ende des 3. Sitzungstages in dem Programm:

a: DRH 2/1

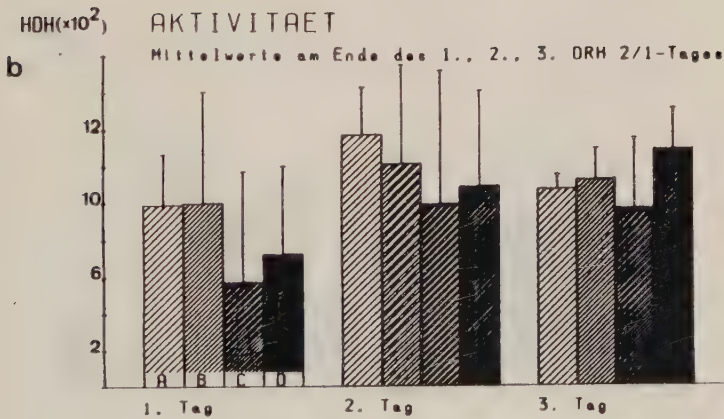
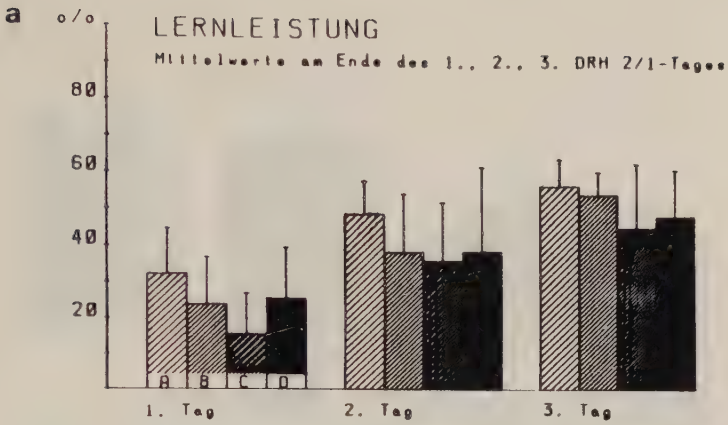
b: DRH 4/2

c: DRL 1/8

Lernleistung in %: Die betreffenden Werte sind links der y-Achse angegeben

Aktivität (HDH): Die Anzahl der Hebeldrücke in den Hellphasen sind rechts der y-Achse angegeben.

T: Standardabweichung



A = BH
B = KH
C = SH
D = KO

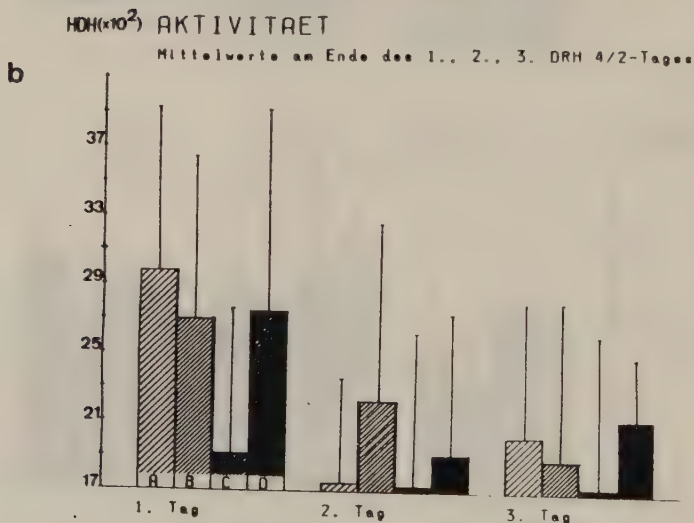
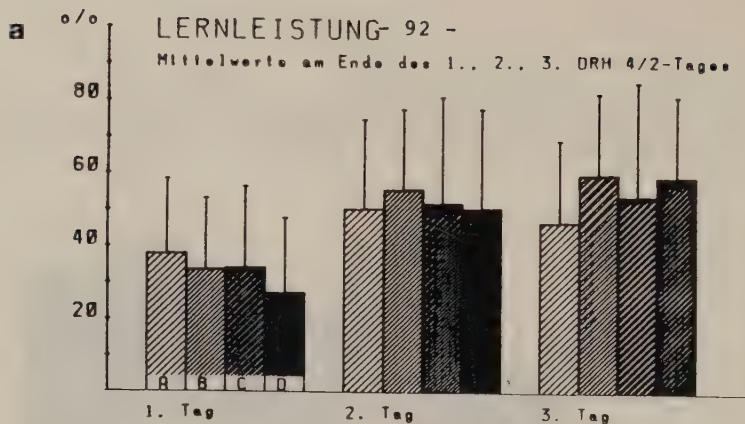
Abb. 18a und b

Mittlere Lernleistung und Aktivität der vier Versuchsgruppen am Ende des 1., 2. und 3. Sitzungstages im DRH 2/1- Programm

a: Lernleistung (in %)

b: Aktivität (HDH): Anzahl der Hebeldrücke in den Hellphasen

T: Standardabweichung



A = BH
B = KH
C = SH
D = KO

Abb. 19a und b

Mittlere Lernleistung und Aktivität der vier Versuchsgruppen am Ende des 1., 2. und 3. Sitzungstages im DRH 4/2- Programm

a: Lernleistung (in %)

b: Aktivität (HDH): Anzahl der Hebeldrücke in den Hellphasen

T: Standardabweichung

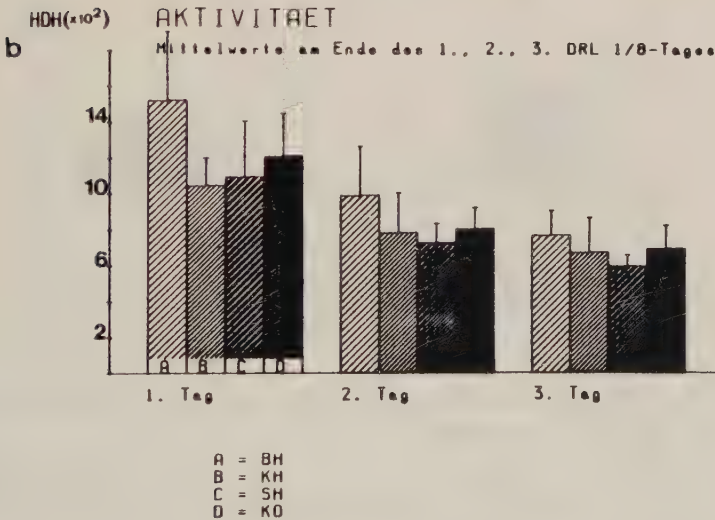
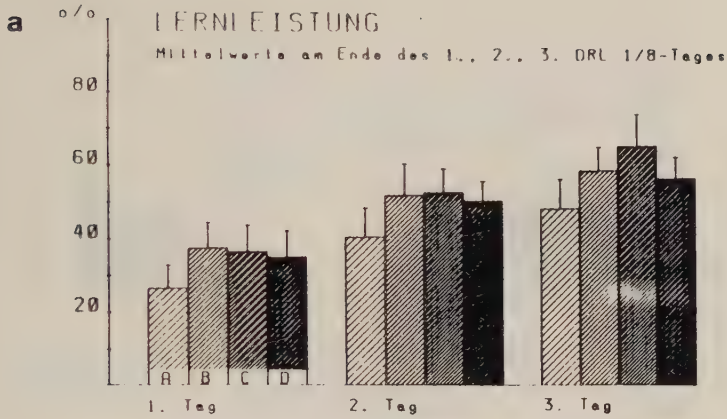


Abb. 20a und b

Mittlere Lernleistung und Aktivität der vier Versuchsgruppen am Ende des 1., 2. und 3. Sitzungstages im DRL 1/8- Programm

a: Lernleistung (in %)

b: Aktivität (HDH): Anzahl der Hebeldrücke in den Hellphasen

T: Standardabweichung

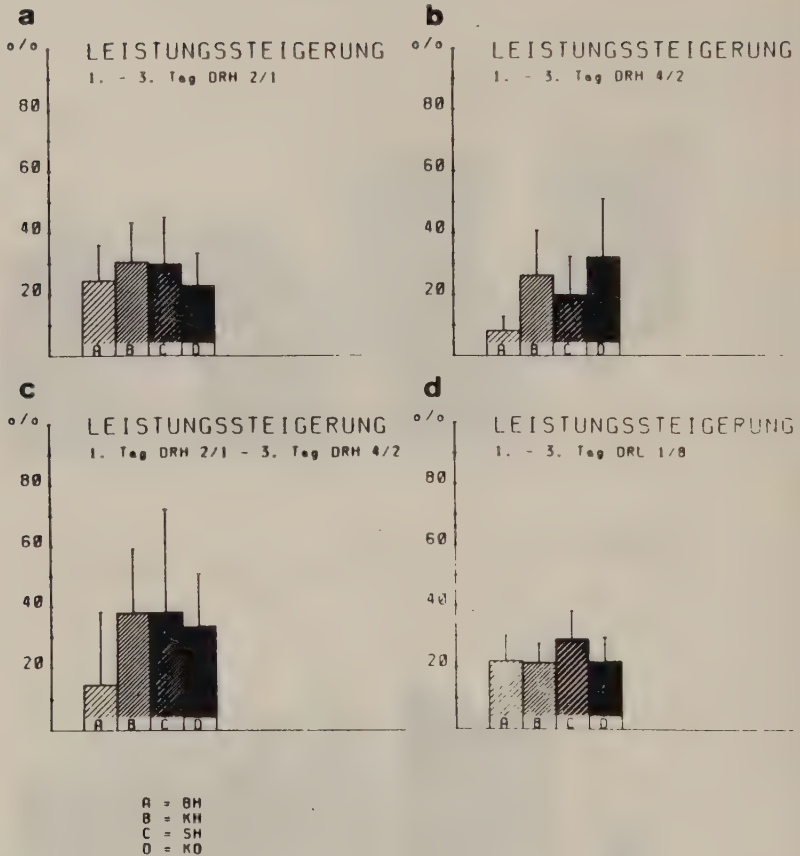


Abb. 21a, b, c und d

Mittlere Lernleistungssteigerung der vier Versuchsgruppen im:

a: DRH 2/1- Programm

b: DRH 4/2- Programm

c: Vom 1. Tag DRH 2/1 bis zum 3. Tag DRH 4/2

d: DRL 1/8- Programm

Die Leistungssteigerung ist in % angegeben

T: Standardabweichung

LEISTUNGSVERLAUF

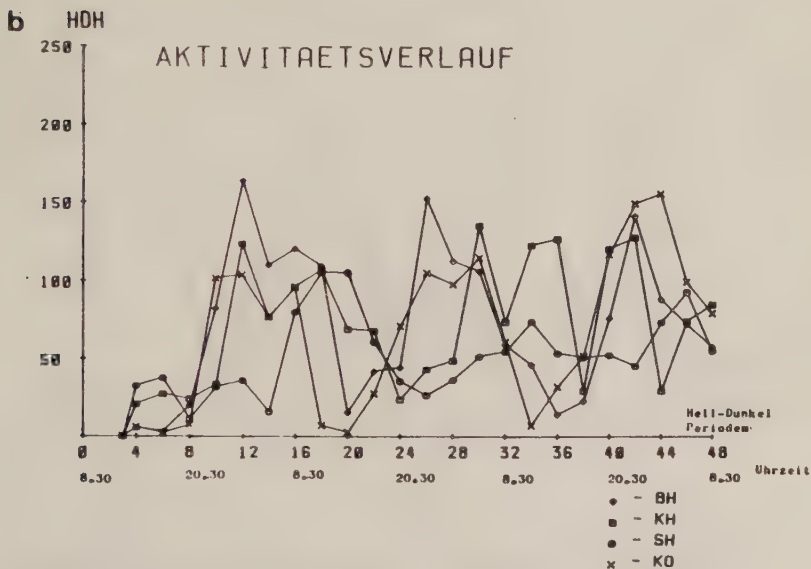
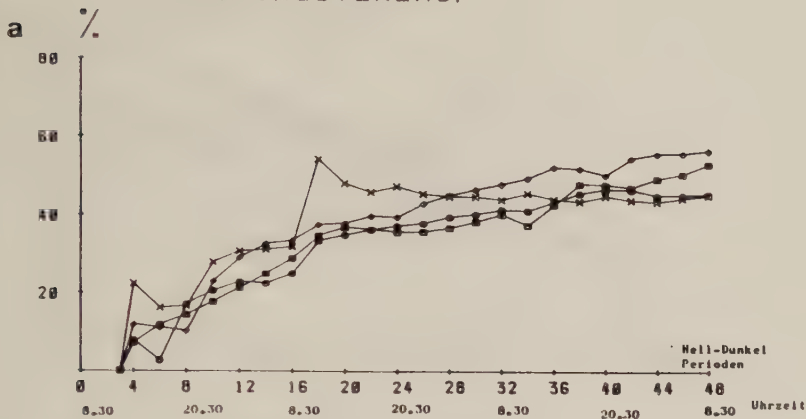


Abb. 22a und b

a: Verlauf der Lernleistung für die vier Versuchsgruppen im DRH 2/1- Programm

b: Verlauf der Hebeldruckaktivität während der Hellphasen im DRH 2/1- Programm

Auf der x-Achse sind die Heil-Dunkel-Perioden und die Uhrzeit aufgetragen.

Lernleistung in %

HDH: Mittlere Anzahl der Hebeldrücke pro Hellphase

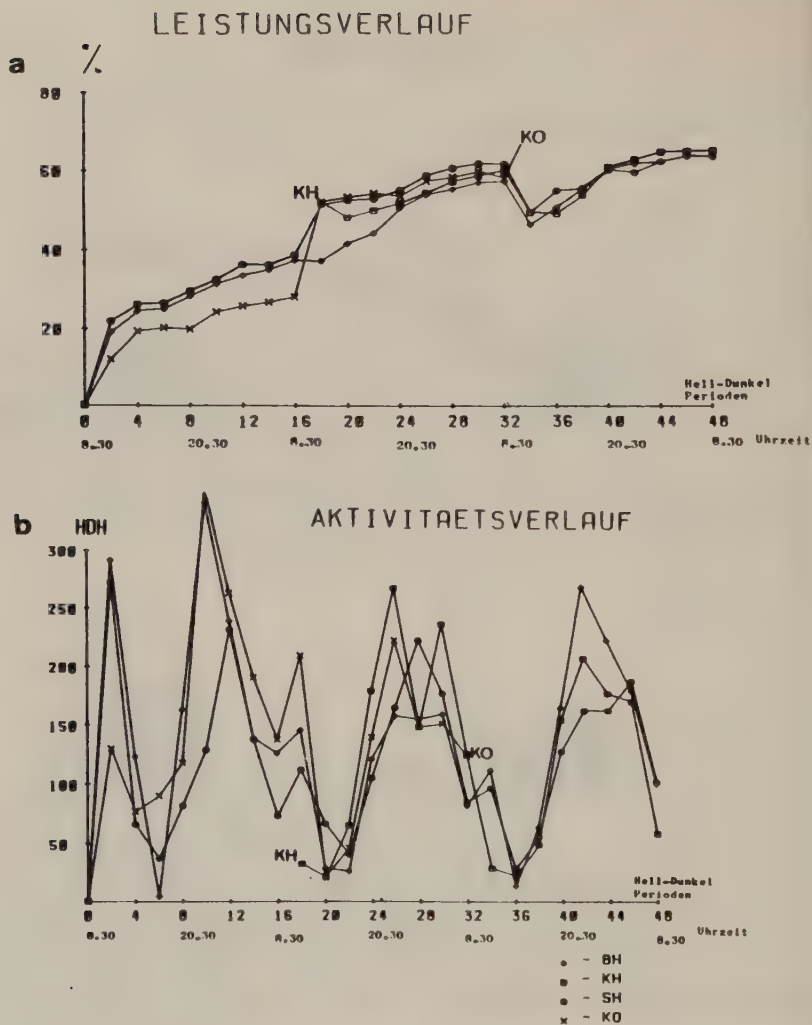


Abb. 23a und b

a: Verlauf der Lernleistung für die vier Versuchsgruppen im DRH 4/2- Programm

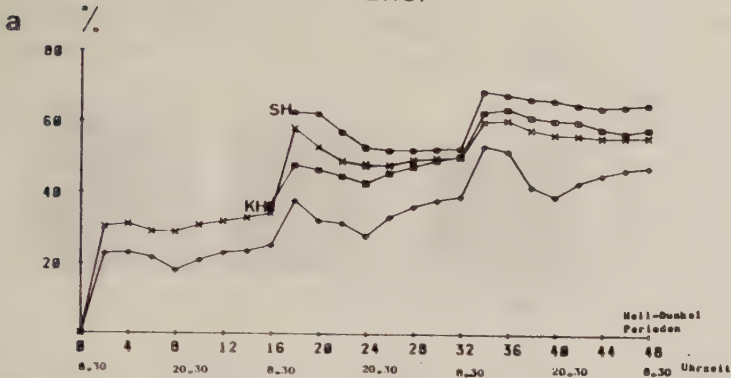
b: Verlauf der Hebeldruckaktivität während der Hellphasen im DRH 4/2- Programm

Auf der x-Achse sind die Hell-Dunkel-Perioden und die Uhrzeit aufgetragen. Anfang bzw. Ende der fehlenden Abschnitte sind durch die Initialen der Gruppen (KH, KO) gekennzeichnet.

Lernleistung in %

HDH: Mittlere Anzahl der Hebeldrücke pro Hellphase

LEISTUNGSVERLAUF



AKTIVITÄTSVERLAUF

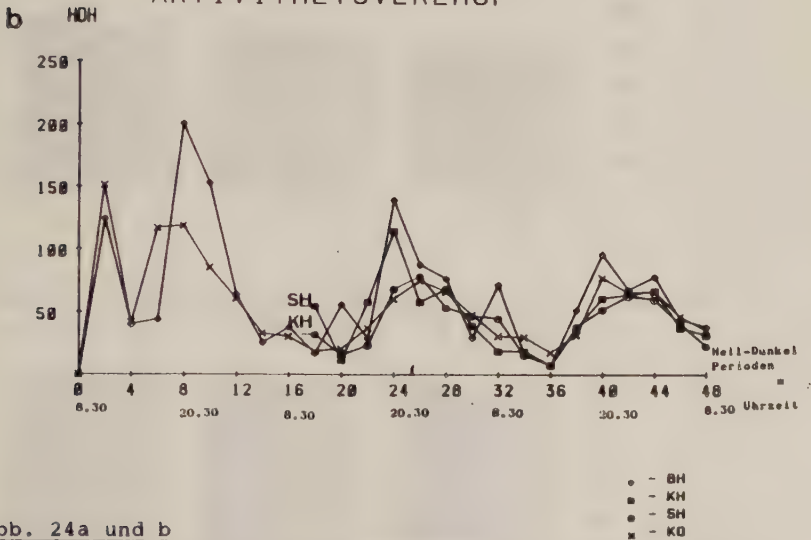


Abb. 24a und b

a: Verlauf der Lernleistung für die vier Versuchsgruppen im DRL 1/8- Programm

b: Verlauf der Hebeldruckaktivität während der Hellphasen im DRL 1/8- Programm

Auf der x- Achse sind die Heil-Dunkel-Perioden und die Uhrzeit aufgetragen. Anfang bzw. Ende der fehlenden Abschnitte sind durch die Initialen der Gruppen (SH, KO) gekennzeichnet
Lernleistung in %

HDH: Mittlere Anzahl der Hebeldrücke pro Heilphase

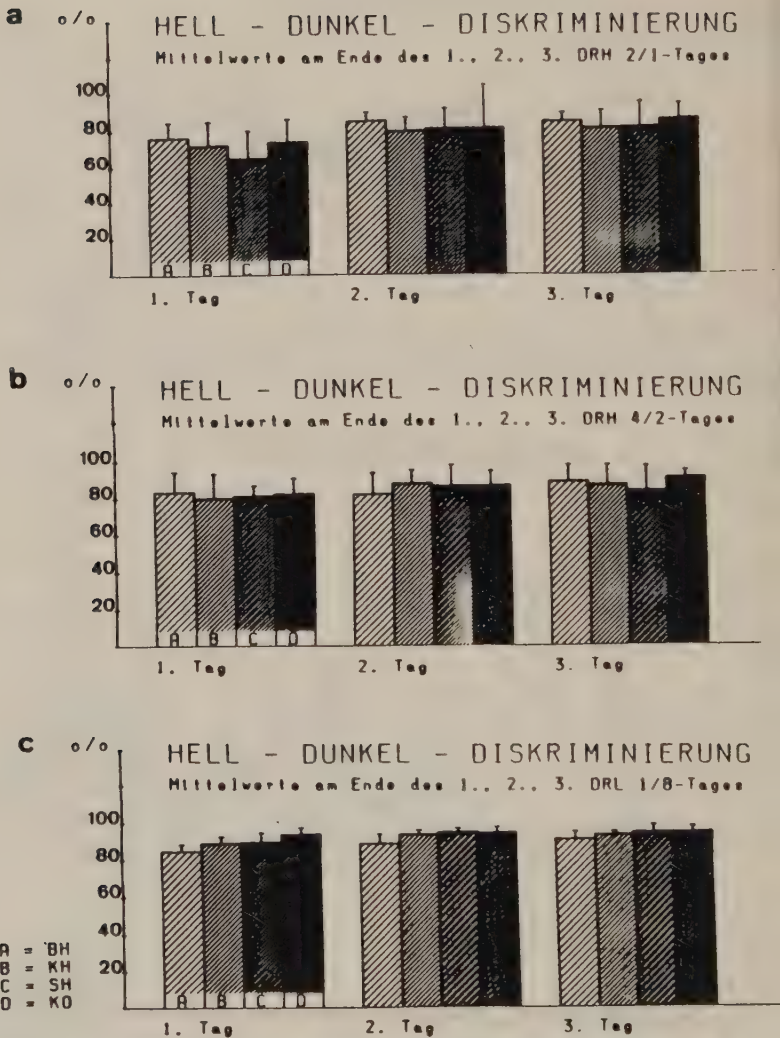


Abb. 25

Mittlere Hell-Dunkel-Diskriminierung am Ende des 1., 2. und 3. Versuchstages im:

a: DRH 2/1- Programm

b: DRH 4/2- Programm

c: DRL 1/8- Programm

Der Anteil der Hebeldrücke in den Hellphasen an den insgesamt ausgeführten Hebeldrücken wird auf der Ordinate in % angegeben

T: Standardabweichung

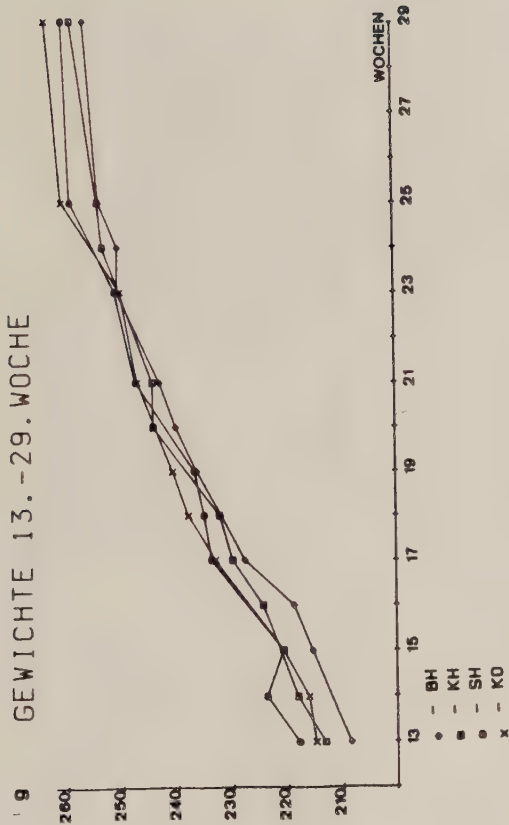


Abb. 26

Gewichtsentwicklung der Versuchstiere von Anfang bis 4 Wochen nach Ende der Verhaltenstests (13. -29. Woche p.p.). Dargestellt werden die Gruppenmittelwerte.

Abb. 27a, b, c

Mittlere Tagesleistung (in %) der BH- und KH-Geschwister an allen 3 Tagen für das Testprogramm:
 a) DRH-2/1
 b) DRH-4/2
 c) DRL-1/8

A, B: Bestr. u. unbestr.

Geschwister (BH, KH)

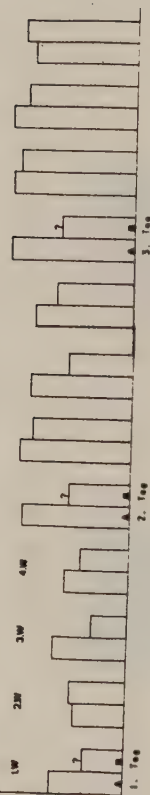
1.-4. W: Anzahl der Würfe

? : Durch technischen Ausfall beeinflusste Leistung

a

LEISTUNGSVERGLEICH DER WURFGESCHWISTER

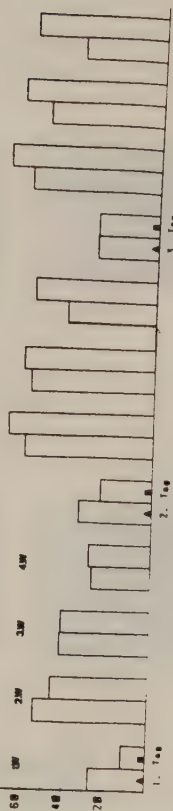
Mittelwerte am Ende des 1., 2., 3. DRH 2/1-Tages



b

LEISTUNGSVERGLEICH DER WURFGESCHWISTER

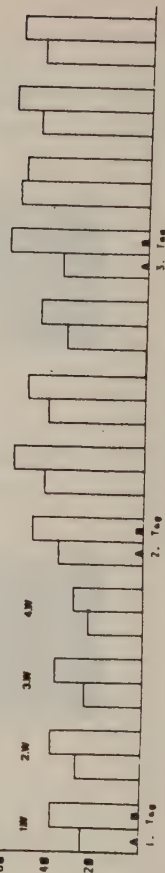
Mittelwerte am Ende des 1., 2., 3. DRH 4/2-Tages



c

LEISTUNGSVERGLEICH DER WURFGESCHWISTER

Mittelwerte am Ende des 1., 2., 3. DRL 1/8-Tages



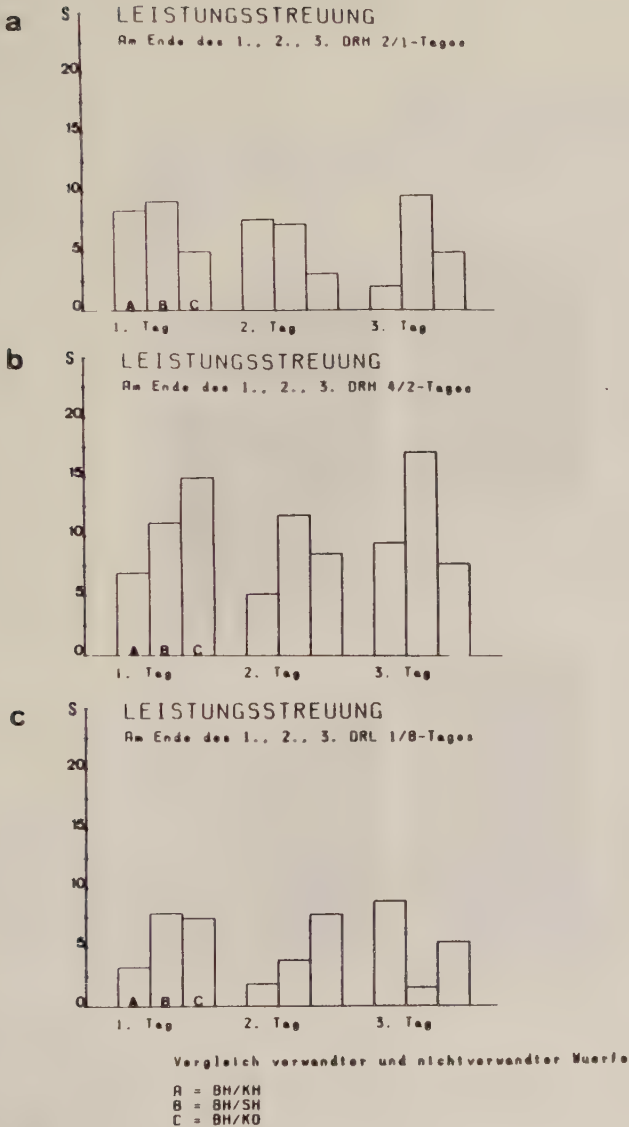


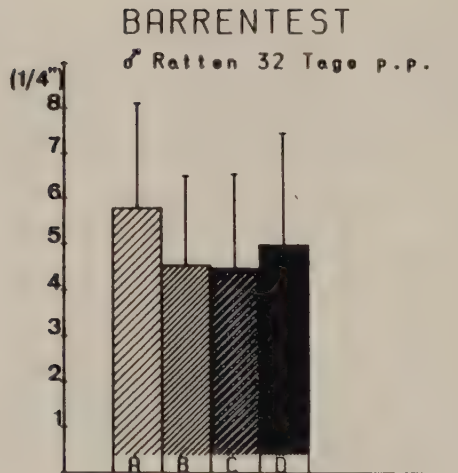
Abb. 28a, b, c

Darstellung der Standardabweichung der mittleren Leistungs-
differenz verwandter und nichtverwandter Würfe der drei Ver-
gleichsgruppierungen: BH/KH, BH/SH, BH/KO.

a: 1.- 3. Tag DRH-2/1.

b: 1.- 3. Tag DRH-4/2.

c: 1.- 3. Tag DRL-1/8.



A = BH
B = KH
C = SH
D = KO

Abb. 29

Mittelwerte der von den männlichen Wurfgeschwistern der vier Versuchsgruppen bewältigten Abstände zwischen den Holmen des Barrens. Angegeben werden 1/4 Zoll-Schritte

T: Standardabweichung

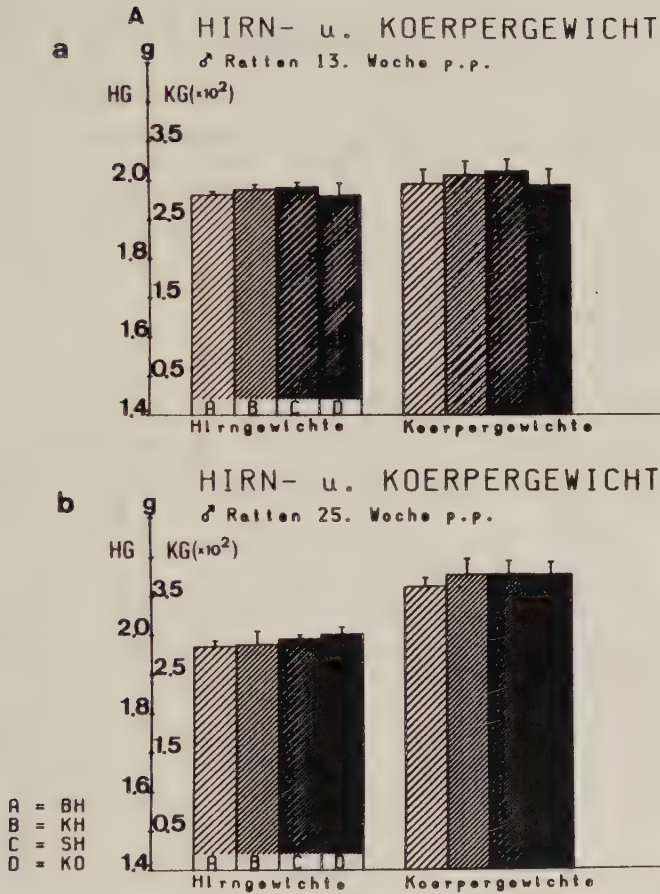


Abb. 30a und b

Hirn- und Körpergewichte der männlichen Tiere in der:
a: 13. Woche p.p.

b: 25. Woche p.p.

Die y-Achse ist links mit den Werten für Hirn-, rechts mit den Werten für Körpergewichte bezeichnet.

T: Standardabweichung

Tab. 1: Strahlenbelastung von Mutter und Embryo bei verschiedenen Röntgenuntersuchungen
(nach Stieve, 1981)

Untersuchung	Belastung der Mutter (mSv)	Belastung des Fetus (mSv)
Lunge	1,4	0.03
Becken	12	4
Lendenwirbelsäule	35	6
i.v. Pyelogramm	60	12
Magen-Breipassage	160	12
Nierenangiographie	300	30

Tab. 2: Länge der Entwicklungsstadien bei Maus, Ratte und Mensch (Unsear, 1977)

Spezies	Blastogenese (Tage p.c.)	Organogenese (Tage p.c.)	Fetogenese (Tage p.c.)
Maus	0-5	6-13	14-19.5
Ratte	0-7	8-15	16-21.5
Mensch	0-8	9-60	60-270

Tab. 3: Muttertiergruppen und ihre Nachkommengruppen, aus denen je 10 weibliche Tiere für die Verhaltenstests ausgewählt wurden.

Muttertier-Gruppen (AM, BM, SH, KO)	Nachkommen-Gruppen (BH, KH, SH, KO)
Ammen (AM)	Aufzucht der bestrahlten. u. unbestrahlten Nachkommen aus BM
Halbseitig bestrahlte Mütter (BM)	Am 11. Tag p.c. mit 0.6 Gy bestrahlt (Bestrahltes Horn: BH) Am 11. Tag p.c. scheinbestr. Geschwister der BH (Kontrollhorn: KH)
Scheinbestrahlte Mütter (SH)	Am 11. Tag p.c. scheinbestrahlt (SH)
Kontrollmütter (KO)	Während der Gestation nicht behandelte Kontrollen (KO)

Tab. 4: Würfe und Anzahl der Wurfmitglieder, aus denen sich die Versuchsgruppen für die Verhaltenstests zusammensetzten.

Würfe pro Testgruppe	Anzahl der Wurfmitglieder			
	BH	KH	SH	KO
Wurf 1	3	3	3	3
Wurf 2	3	3	3	3
Wurf 3	2	2	2	2
Wurf 4	2	2	2	2

Tab. 5: Alter der Versuchsgruppen in Wochen (Wo) beim Eintritt in die jeweiligen Testprogramme

Test- programm	Alter der Versuchsgruppe (Wo)			
	BH	KH	SH	KO
DRH 2/1	14	15	16	17
DRH 4/2	18	19	20	21
DRL 1/8	22	23	24	25

Tab. 6: Anzahl der Würfe pro Versuchsgruppe und die daraus
ausgewählte Anzahl von Probanden für den Barrentest

Versuchsgruppe	Anzahl der Würfe	Anzahl der Probanden
BH	9	13
KH	9	15
SH	5	10
KO	5	15

Tab. 7: Mittleres Gewicht und Zunahme vom 11.-14. Tag p.c.
der mit (MN) und ohne Narkose (ON) fixierten
Muttertiere.
s = Standardabweichung

Muttertiergruppe	Körpergewicht p.c. (g)		Zunahme (g)
	Tag 11	Tag 12	11.-14.Tag p.c.
MN (n=11)	272.87	273.56	9.02 (s=6.04)
ON (n=12)	272.78	271.14	2.12 (s=7.25)

Tab. 8: Entwicklungsparameter der Nachkommen aus den am 11. Tag p.c. mit (MN) und ohne Narkose (ON) fixierten Muttertiere (Gruppenmittelwerte). Die ohne Narkose fixierten Muttertiere verloren in den ersten 21 Tagen nach der Geburt fast doppelt so viele Nachkommen.

Nachkommen der Muttertiergruppe	Wurfgröße	Neugeborenen- gewicht (g)	Absetzgewicht (g) am 21. Tag p.p.	Aufzuchtverluste 1.-21. Tag p.p.
MN	10.9 Tiere	5.8	37.4	8 von 109 Tieren = 7.34%
ON	10.6 Tiere	5.68	29.74	16 von 117 Tieren = 13.68%

Tab. 9: Mittlere Gewichte und Zunahme der Muttertiere
vom 0.-21. Tag p.c.
s = Standardabweichung

Muttertier- gruppen	Gewicht(g) Tag 0 p.c.	Gewicht (g) Tag 21 p.c.	Zunahme Tag 0-21 p.c.
AM (n=9)	222.07	343.45	121.38 (s=16.67)
BM (n=6)	229.25	347.25	118.00 (s=20.19)
SH (n=6)	227.36	345.31	117.95 (s=9.90)
KO (n=6)	253.67	358.59	104.92 (s=10.86)

Tab.10: Mittlere Wurfgröße und Gewichte der Neugeborenen
am 1. Tag pp. (BM = BH + KH)
s = Standardabweichung

Muttertier- gruppen	Ø Wurfgröße	Ø Neugeborenen- gewicht
AM	13.0 (s=1.69)	5.46
BM	13.44 (s=1.51)	5.66
BH	6.67 (s=1.80)	5.53
KH	6.78 (s=1.09)	5.79
SH	12.33 (s=1.97)	5.73
KO	10.5 (s=2.43)	5.91

Tab.11: Anzahl der Neugeborenen, Verluste und Aufzuchtleistung der Muttertiere.
Am 1.-3. Tag p.p. beziehen sich die Werte in Klammern auf die Neugeborenen,
bei den folgenden Angaben (3.-21. Tg) auf die nach Wurfreduktion noch vor-
handenen Nachkommen.

+ Von den Ammen gebotene Nachkommen.

++ Durch AM aufgezoogene Nachkommen der BM

Anzahl der Neugeborenen	Totgeburten, Lebensschwache 1.-3.Tag p.p.	Anzahl nach Wurfreduktion auf 8 Tiere	Verluste 3.-21.T.p.p.	Aufzuchtleistung Muttertiere (%) ab 3.Tag p.p.
AM (n= 112)	10 (8.93%)+			
BM (n= 121)	3 (2.48%)	72	2 (2.78%)	97.22 ++
BH (n= 60)	1 (1.67%)	35		
KH (n= 61)	2 (3.28%)	37	2 (5.41%)	
SH (n= 74)		48	4 (8.33%)	91.67
KO (n= 63)	2 (3.17%)	48		100

Tab.12: Mittleres Gewicht der Jungtiere und mittlere Gewichtszunahme der Würfe vom 1.-21. Tag p.p.
s = Standardabweichung

Versuchs- gruppen	Gewicht (g)	Gewicht (g)	Zunahme (g)
	1. Tag p.p.	21. Tag p.p.	1.-21.Tag p.p.
BH	5.5	38.22	32.68 (s=3.51)
KH	5.79	39.82	34.03 (s=4.27)
SH	5.73	42.43	36.70 (s=2.67)
KO	5.91	39.04	33.12 (s=5.54)

Tab. 13: Mittleres Gewicht und Gewichtszunahme der Versuchsgruppen bis zum Ende der 13. Lebenswoche
s = Standardabweichung

Versuchs- gruppen	Gewicht (g)	Zunahme (g)
	13. Woche p.p.	1.Tag - 13. Woche p.p.
BH	208.44 (s = 5.32)	203.33 (s = 1.98)
KH	213.39 (s = 4.94)	207.24 (s = 2.05)
SH	217.97 (s = 7.67)	211.51 (s = 5.14)
KO	214.75 (s = 8.05)	208.37 (s = 5.12)

Tab. 14a: Mittleres Gewicht und Gewichtszunahme der Versuchsgruppen bis zur 29. Lebenswoche (= 4 Wochen nach Ende der Verhaltenstests).
s = Standardabweichung

Versuchs- gruppen	Endgewicht (g)	Zunahme (g)
	29. Woche	13.-29. Woche
BH	255.81(s = 8.64)	47.37 (s = 6.41)
KH	258.17(s = 6.54)	44.78 (s = 7.27)
SH	259.74(s = 7.05)	41.77 (s = 5.68)
KO	262.8 (s = 7.74)	48.05 (s = 4.04)

Tab. 14b: Mittleres Gewichtsdefizit der bestrahlten im Vergleich zu den Kontrollgruppen am Beginn und vier Wochen nach dem Ende der Verhaltenstests

	Gewichtsdifferenz (g)	Gewichtsdifferenz (g)
	13. Woche	29. Woche
BH < SH:	9.53	BH < KO: 6.99
BH < KO:	6.31	BH < SH: 3.93
BH < KH:	4.66	BH < KH: 2.36

Tab. 15: Variationskoeffizient, mittlere Leistungsdifferenzen und Standardabweichung der drei Vergleichsgruppen aus 9 Versuchstagen.
(Variationskoeffizient: $v = s/\bar{x}$)

Werte	Vergleichsgruppen		
	BH/KH	BH/SH	BH/KO
$\bar{x}$	9.74	13.47	9.46
s	6.11	9.04	7.21
v	0.62	0.67	0.76

Tab. 16: Hirn- und Körpergewichte (HG u. KG) sowie Verhältnis Hirn/100g Körpergewicht (HG/100g KG) der männlichen Ratten in der 13. Woche.
s = Standardabweichung

Versuchsgruppen	HG	KG	HG/100g KG
BH (n = 6)	1.88 (s=0.03)	296.43 (s=17.99)	0.63
KH (n = 6)	1.92 (s=0.03)	307.85 (s=17.21)	0.62
SH (n = 6)	1.94 (s=0.04)	312.51 (s=15.10)	0.62
KO (n = 6)	1.87 (s=0.10)	295.22 (s=20.07)	0.63

Tab. 17: Hirn- u. Körpergewichte (HG u. KG), sowie
Verhältnis Hirn/100g Körpergewicht (HG/100g KG)
der männlichen Ratten in der 25. Woche.
s = Standardabweichung

Versuchs- gruppen	HG	KG	HG/100g KG
BH (n = 5)	1.90 (s=0.04)	361.50 (s=16.20)	0.52
KH (n = 6)	1.91 (s=0.11)	376.62 (s=20.05)	0.50
SH (n = 6)	1.96 (s=0.03)	377.18 (s=16.69)	0.52
KO (n = 6)	2.0 (s=0.05)	376.84 (s=15.58)	0.53

9. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

Ader, R., Conklin, P.M.:

Handling of Pregnant rats: Effects on Emotionality of their Offspring.

Science 142, pp. 411-412, (1963).

Aleksandrovskaia, M.M.:

Histopathological characteristics of central nervous system changes in late periods in white rats irradiated during the period of embryogenesis.

in: Effects of ionizing radiation on the functions of the higher nervous system of progeny.

ed. by Piontkovskogo, J.A.,

United States Atomic Energy Commission (AEC), Washington, pp. 178-190, (1961).

Angermeier, W.F.:

Kontrolle des Verhaltens

Springer, Berlin-Heidelberg-New York, (1976).

Balla, I., Michel, C., Fritz-Niggli, H.:

Cellular damage and recovery of the early developing mouse eye following low dose irradiation.

1. X-rays on day 8 of gestation.

Experientia 37, pp. 1105-1106, (1981).

Balla, I., Michel, C., Fritz-Niggli, H.:

Cellular damage and recovery of the early developing mouse eye following low dose irradiation.

2. X-rays on day 9 of gestation.

Experientia 39, pp. 95-96, (1983).

Barlow, S.M., Sullivan, F.M.:

Behavioral teratology

in: Teratology: trends and applications.

ed. by. Berry, C.L., Poswillo, D.E.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York,

pp. 103-120, (1975).

Barlow, S.M., Knight, A.F., Sullivan, F.M.:

Delay in Postnatal Growth and Development of Offspring produced by Maternal Restraint Stress during Pregnancy in the Rat.

Teratology 18, pp. 211-218, (1978)

Berry, M., Eayrs, J.T.:

Histogenesis of the cerebral cortex.

Nature 197, pp. 984-985, (1963).

Berry, M., Rogers, A.W.:

The migration of neuroblasts in the developing cerebral cortex.

J. Anat. 99, pp. 691-709, (1965).

Berry, M., Rogers, A.W., Eayrs, J.T.:

Pattern of Cell Migration during cortical Histogenesis.

Nature 203, pp. 591-593, (1964b).

Blot, W.J., Miller, R.W.:

Mental Retardation Following in Utero Exposure to Atomic Bombs of Hiroshima and Nagasaki.

Radiology 106, pp. 617-619, (1973).

Boer, I.D.:

Introduction to the experimental surgery.

ed. by Boer, I.D., Archibald, J., Downie, H.G.,

Amsterdam-New York, (1975).

Bornhausen, M.:

Verändertes Lernverhalten von Ratten nach pränataler
Exposition mit Schwermetallverbindungen.
Forschungsbericht im Auftrage des Umweltbundesamtes (UBA),
Nr 106 06 013/01
Eigenverlag, Bonn, (1983).

Brent, R.L.:

The Response of the 9 1/2 Day-old Rat Embryo to Variations
in Exposure Rate of 150 R X-Irradiation.
Rad. Res. 45, pp. 127-136, (1971).

Brent, R.L.:

Radiation Teratogenesis
Teratology 21, pp. 281-289, (1980).

Brizze, K.R.:

Effects of single and fractionated Doses of Total Body
X-Irradiation in utero on Growth of Brain and its Parts.
Nature 202, pp. 262-264, (1964).

Brizze, K.R., Jacobs, L.A., Bench, C.J.:

Histologic Effects of Total-Body-Irradiation in Various
Dose Fractionation Patterns on Fetal Cerebral Hemisphere.
Rad. Res. 31, pp. 415-425, (1967).

Brizze, K.R., Jacobs, L.A., Kharetchko, X.:

Effects of Total-Body X-Irradiation in utero on Early
Postnatal Changes in Neuron Volumetric Relationship and
Packing Density in Cerebral Cortex.
Rad. Res. 14, pp. 96-103, (1961).

Butcher, R.E., Hawver, K., Burbacher, I., Scot, W.:

Behavioral effects of antenatal exposure to teratogens.
in: Abberant Development in Infancy: Human and Animal
Studies
ed by Ellis, N.C.,
Hillsdale, N J, Erlbaum, pp. 161-167, (1975).

Coyle, I., Wayner, M.I., Singer, A.:
Behavioral teratogenesis: A critical evaluation.
Pharmacol. Biochem. Behav. 4, pp. 191-120, (1976).

D'Amato, C.I.:
Regeneration and Recovery in the Fetal Nervous System
after Radiation Injury.
Exp. Neurol. 76, pp. 457-467, (1982).

D'Amato, C.I., Hicks, S.P.:
Restitution of the central Nervous System after
Destructive injury by prenatal irradiation in Rats.
Soc. neurosci Abstr. 6, p. 824, (1980a).

D'Amato, C.I., Hicks, S.P.:
Development of the Motor System: Effects of Radiation on
Developing corticospinal Neurons and Locomotor Function.
Exp. Neurol. 70, pp. 1-23, (1980b).

Deagel, J., Furchtgott, E.:
Passive Avoidance in Prenatally X-Irradiated Rats:
Develop. Psychobiology 1, pp. 90-92, (1968).

Denenberg, V.H., Grota, L.J., Zarrow, M.X.:
Maternal Behaviour in the Rat: Analysis of Cross-Fostering.
J. Reprod. Fertil. 5, pp. 133-141, (1963).

Dekaban, A.S.:
Abnormalities in children exposed to X-Radiation during
various Stages of Gestation: Tentative timetable of
radiation injury to the human fetus, Part 1.
J. Nucl. Med. 9, pp. 471-477, (1968a).

Dekaban, A.S.:
Effects of X-Radiation on Mousefetus during Gestation:
Emphasis on Distribution of cerebral lesions, Part 2.
J. Nucl. Med. 10, pp. 68-77, (1968b).

Palk, J.L., D'Amato, C.I.:

Automation of Pattern discrimination in the rat.

Psychol. Reports 10, p. 24, (1962).

Feine, U., Winkel, K.:

Nuklearmedizin-Szintigraphische Diagnostik.

Thieme-Verlag, Stuttgart, (1980).

Ferster, C.B., Skinner, B.F.:

Schedules of reinforcement.

Appleton-Century-Crofts, Inc., New York, (1957).

Fowler, H., Hicks, S.P., D'Amato, C.I., Beach, F.A.:

Effects of fetal Irradiation on Behavior in the Albino Rat.

J. comp. Physiol. Psychol. 55, pp. 309-314, (1962).

Friede, R.L.:

Developmental neuropathology

Springer, Berlin-Heidelberg-New York, (1975).

Fritz-Niggli, H.:

Strahlenbiologie

Thieme-Verlag, Stuttgart, (1959).

Furchtgott, E.:

Behavioral Effects of Ionizing Radiations: 1955-61.

Psychol. Bull. 60, pp. 157-199, (1963).

Furchtgott, E., Echols, M.:

Locomotor coordination following pre- and neonatal
x-irradiation.

J. comp. Physiol. Psychol. 51, pp. 292-294, (1958a).

Furchtgott, E., Echols, M.:

Activity and emotionality in pre- and neonatally
x-irradiated rats.

J. comp. Physiol. Psychol. 51, pp. 541-545. (1958b).

Furchtgott, E., Echols, M., Openshaw, I.W.:
Maze learning in pre- and neonatally x-irradiated rats.
J. comp. Physiol. Psychol. 51, pp. 178-180, (1958).

Furchtgott, E., Tacker, R.S., Draper, D.O.:
Openfield Behavior and Heart Rate in prenatally
X-Irradiated Rats.
Teratology 1, pp. 201-206, (1968).

Furchtgott, E., Wechkin, S.:
Avoidance conditioning as a function of prenatal
irradiation and age.
J. comp. Physiol. Psychol. 55, pp. 69-70, (1962).

Goldman, A.S., Yakovac, W.C.:
The Enhancement of Salycylate Teratogenicity by maternal
immobilization in the Rat.
J. Pharmacology 142, pp. 351-357, (1963).

Grota, L.J.:
Factors Influencing the Acceptance of Caesarean delivered
Offspring by Foster Mothers.
Physiol. Behav. 3, pp. 265-269, (1968).

Grota, L.J., Ambruso, D.:
The effects of premature delivery on subsequent
development of the Rat.
Dev. Psychobiology 6, pp. 475-480, (1973).

Grota, L.J., Denenberg, V.H., Zarrow, M.X.:
Normal Versus Caesarian Delivery: Effects upon Survival
Probability, weaning weight and Open-Field activity.
J comp. Physiol. Psychol. 61, pp. 159-160, (1966).

Gulden van der, W.J.I., Hooijdonk van, C., Jong de, P.
Kremer, A.K.:
Versuchstiere und Versuchstiertechniken. Band 1: Die Ratte.
Gesellschaft für Versuchstierkunde, Basel, (1975).

Hagemann, E., Schmidt, G.:

Ratte und Maus, Versuchstiere in der Forschung.

Walter de Gruyter u. Co., Berlin, (1960).

Hebel, R., Stromberg, A.W.:

Anatomy of the Laboratory Rat.

Williams u. Wilkins, Baltimore, (1976).

Hicks, S.P.,:

Developmental Malformations Produced by Radiation.

A Timetable of their Development.

Am. J. Roentgenol. 69, pp. 272-293, (1953).

Hicks, S.P., D'Amato, C.I.:

Low dose Radiation of the Developing Brain.

Science 141, pp. 903-904, (1963).

Hicks, S.P., D'Amato, C.I.:

Effects of Ionizing Radiation on Mammalian Development.

in: Advances in Teratology 1.

ed. by Wollam, D.H.M.,

Logos Press, London, pp. 195-250, (1966).

Hicks, S.P., D'Amato, C.I.:

Effects of Ionizing Radiation on the Developing Brain and Behavior.

in: Studies on the development of behavior and the nervous system. Early Influences Vol. 4.

ed. by Gilbert Gottlieb

Academic Press, New York, San Francisco, London,

pp. 35-72, (1978).

Hicks, S.P., D'Amato, C.I., Falk, J.L.:

Some effects of radiation on structural and behavioral development.

Int. J. Neurol. 3, pp. 353-348, (1962).

Hicks, S.P., D'Amato, C.I., Lowe, M.J.:

The Development of the mammalian Nervous System.

1) Malformations of the brain, especially the cerebral cortex, induced in Rats by Radiation.

2) Some mechanisms of the Malformations of the cortex.

J. comp. Neurol. 113, pp. 435-469, (1959).

Hockmann, C.H.:

Prenatal Maternal Stress in the rat. Its effects on the Emotional Behavior in the Offspring.

J. comp. Phys. Psychol. 54, pp. 679-684, (1961)

Hutchings, D.E., Gibbon, I.:

Preliminary Study of Behavior and Teratogenic Effects of two "Stress" Procedures administered During Different Periods of Gestation in the Rat.

Psy. Report 26, pp. 239-246, (1970)

Jarrard, L.E.:

The Hippocampus and Motivation.

Psychological Bulletin 79, pp. 1-9, (1973).

Jensh, R.P.:

Ionizing Radiation and the conceptus: Neurophysiologic Effects of Prenatal x-irradiation on Offspring.

Ann. Clin. Labor. Science 15, pp. 185-194, (1985).

Jung, S.:

Grundlagen für die Zucht und Haltung der wichtigsten Versuchstiere.

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, (1962).

Kaplan, S.J., Rugh, R., White, R.K.:

The behavior of 100 Day old Male Rats resulting from Fetal x-irradiation.

Atompraxis 9, pp. 11-16, (1963).

Kerr, G.D.:

Organ Dose Estimates for Japanese Atomic-Bomb Survivors.
Health Physics 37, pp. 487-508, (1979).

Kimmeldorf, D.J., Hunt, E.L.:

Ionizing radiation: Neural function and behavior.
Academic Press, New York-London, (1965).

Kiyono, S., Seo, M., Shibagaki, M.:

Effects of Environmental Enrichment upon Maze Performance
in Rats with Microcephaly induced by prenatal x-irradiation
Jap. J. Physiol. 31, pp. 769-773, (1981).

Konermann, G.:

Somatische Strahlenwirkungen.
Atomkernenergie 28, pp. 3-21, (1976).

Krechevsky, I.:

Brain Mechanisms and Variability.
Am. J. Roentgenol. 23, pp. 351-363, (1937).

Leonard, B.E.:

Behavioral teratology and toxicology.
Psychopharmacology 2, pp. 239-282, (1985).

Levinson, B.:

Effects of fetal irradiation on learning.
J. comp. Physiol. Psychol. 45, pp. 140-145, (1952).

Maiershofer, I.:

Instrumentelle Lernfähigkeit von Ratten nach pränataler
Exposition mit ionisierenden Strahlen an verschiedenen
Gestationstagen.
Diss. der tierärztlichen Fakultät der Ludwig Maximilians
Universität, München, (1985).

Martin, P.G.:

Responses of the Developing Rat Brain to Varying doses and Dose-Rates of γ -Radiation.

Growth 41, pp. 41-49, (1977).

Marx, J.L.:

Low-Level Radiation: Just how Bad is it?

Science 204, pp. 160-164, (1979).

Miller, R.W., Mulvihill, J.J.:

Small head size after Atomic Irradiation.

Teratology 14, pp. 355-358., (1976).

NCTR/FDA Studie (National Center for Toxicological Research/Food and Drug Administration:

Interlaboratory comparison of standardized methods in a behavioral teratology protocol.

Department of Health Education and Welfare, Jefferson, (1980).

New, D.A.T., Coppola, P.T., Cockroft, D.L.:

Comparison of growth in vitro and in vivo of post-implantation rat embryos.

J. Embryol. exp. Morph. 36, pp. 133-144, (1976).

Niemann, E. G.:

Strahlenbiophysik

in: Biophysik

ed. by Hoppe, W., Lohmann, W., Markl, H.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York, pp. 300-312, (1982).

Oberwallner, M.:

Standardisierte Verhaltensuntersuchungen an adulten Ratten nach pränataler Bestrahlung mit niedrigen Dosen.

Diss. der medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians Universität, München, (1984).

Olds, I.R., Olds, R.I.:

Farbatlas der Anatomie der Ratte.

Schober, Hengersberg, (1984).

Ord, I.M., Brizze, K.R., Dunlop, W.P., Knight, C.:

Effects of prenatal Co-60 Irradiation on Postnatal Neural,
Learning, and Hormonal Development of the Squirrel Monkey.
Rad. Res. 89, pp. 309-324, (1982).

Otake, M., Schull, W.I.:

In utero exposure to A-bomb radiation and mental
retardation; a reassessment.

Brit. J. Radiol. 57, pp. 409-414, (1984).

Ramm, B., Hofmann, G.:

Biomathematik

Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, (1982).

Rodier, P.M.:

Behavioral teratology.

in: Handbook of teratology, vol 4: Research procedures and
data analysis.

ed by Wilson, I.G., Fraser, F.C.

Plenum-Press, New York, pp. 397-428, (1978).

Rugh, R.:

Low levels of x-irradiation and the early mammalian Embryo.

Am. J. Roentgenol. 87, pp. 559-566, (1962).

Rugh, R.:

X-Ray-Induced Teratogenesis in the Mouse and Its Possible
Significance to Man.

Radiology 99, pp. 433-443, (1971).

Rugh, R., Duhamel, L., Osborne, A.W., Varma, A.:

Persistent stunting following x-irradiation of the fetus.

Am. J. Anat. 115, pp. 185-198, (1964).

Sharp, I.C.:

The effects of prenatal X-Irradiation on Acquisition, Retention and Extinction of a Conditioned Emotional Response.

Rad. Res. 24, pp. 154-157, (1965).

Shepard, T.H., Lemire, R.J., Aksu, O., Mackler, B.:

Studies of the Development of Congenital Anomalies in Embryos of Riboflavin-deficient, Galactoflavin Fed Rats.
1) Growth and Embryologic Pathology.

Teratology 1, pp. 75-92, (1968).

Skinner, B.F.:

The Phylogeny and Ontogeny of Behavior.

Science 153, pp. 1205-1213, (1966).

SSK-Bericht (Empfehlungen der Strahlenschutzkommission):
Stahlenrisiko während der pränatalen Entwicklung des Menschen.

Bundesminister des Innern, Bonn, (1984).

Stieve, F.E.:

Die Gefährdung der Schwangerschaft durch Strahlungen.

Arch. Gynecol. 232, pp. 328-338, (1981).

Tait, C.D., Wall, I.R., Balmuth, M., Kaplan, S.J.:

Behavioral changes following radiation.

in: Maze learning in pre- and neonatally x-irradiated rats.

ed. by Furchtgott, E., Echols, M., Openshaw, I.W.:

J. comp. Physiol. Psychol. 51, pp. 178-180, (1958).

Tamaki, Y., Inouye, M.:

Brightness Discrimination Learning in a Skinner Box in Prenatally x-irradiated Rats.

Physiol. Behav. 16, pp. 343-348, (1976).

Tamaki, Y., Inouye, M.:

Avoidance of and Anticipatory Responses to Shock in
Prenatally x-irradiated Rats.

Physiol. Behav. 22, pp. 701-705, (1979).

Tempel, K.:

Radiologie für Veterinärmediziner.

Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, (1983).

Thompson, W.D.:

Influence of Prenatal Maternal Anxiety on Emotionality in
Young Rats.

Science 125, pp. 698-699, (1957).

Thompson, W.D., Sonntag, L.W.:

Behavioral Effects in the Offspring of rats subjected to
Audiogenic Seizure during the Gestational Period.

J. comp. Physiol. Psychol. 49, pp. 454-461, (1956).

The UFAW-Handbook on the Care and Management of Laboratory
Animals.

ed. by University Federation for Animal Welfare, 5th Ed.

Edinburgh, Churchill Livingstone, (1976).

Unsear-Report:

Sources and effects of ionizing radiation.

United Nations, New York, (1977).

Vernadakis, A., Weiner, H.:

Advances in behavioral biology, vol. 8. Drugs and the
developing brain.

Plenum-Press, New York, (1974).

Vorhees, C.V., Butcher, R.E.:

Behavioral teratogenicity.

in: Developmental toxicology

ed. by Snell, K.

Croom Helm, London, pp. 248-298, (1982).

Warkany, M.D., Schraffenberger, A.B.:
Congenital Malformations induced in Rats by Roentgen Rays.
Am. J. Anat. 57, pp. 455-463, (1947).

Waynworth, H.B.:
Experimental and Surgical Technique in the Rat.
Academic Press, (1980).

Wegner, G.:
Autoradiographische Untersuchung des embryonalen
DNS-Stoffwechsels nach einmaliger Röntgenbestrahlung der
Wistarratte am 11. Graviditätstag mit 150 R.
Z. ges. exp. Med. 139, pp. 798-809, (1968).

Wegner, G.:
Zum Entstehungsmechanismus strahleninduzierter
Gehirnmißbildungen bei der Ratte.
Strahlentherapie 138, pp. 496-505, (1969).

Wegner, G., Graul, E.H.:
Tumoren als Spätschäden der Nachkommenschaft von
Wistar-Ratten nach Ganzkörperbestrahlung am 9.
Graviditätstag.
Strahlentherapie 123, pp. 609-613, (1964).

Wegner, G., Mecking, H.:
Röntgenbestrahlung später Embryonal- und Fetalstadien der
Ratte.
Z. ges. exp. Med. 149, pp. 2-12, (1969).

Werboff, I., Goodman, I., Havlena, I., Sikov, M.K.:
Effects of prenataally x-irradiation on motor performance
in the rat.
Am. J. Physiol. 201, pp. 703-706, (1961).

Werboff, I., Havlena, I., Sikov, M.R.:
Effects of prenataally x-irradiation on Activity,
Emotionality and Maze-Learning Ability in the Rat.
Rad. Res. 16, pp. 441-452, (1962).

Werboff, I., Havlena, I., Sikov, M.R.:
Behavioral Effects of Small Doses of Acute X-Irradiation
Administered Prenatally.
Atompraxis 9, pp. 103-105, (1963).

Wilson, I.G., Brent, R.L., Jordan, H.C.:
Differentiation as a Determinant of the Reaction of Rat
Embryos to X-Irradiation.
Proc. Soc. Exp. Biol. 82, pp. 67-70, (1953).

Wilson, I.G., Karr, I.W.:
Effects of Irradiation on Embryonic Development.
1) X-Rays on the 10th Day of Gestation in the Rat.
Am. J. Anat. 88, pp. 1-33, (1951).

DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde von Februar 1985 bis April 1986 in dem Institut für Strahlenbiologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung (GSF), München-Neuherberg, durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bedanken bei:

- Herrn Dr. med. M. Bornhausen für die Überlassung des Themas, Bereitstellung der Versuchsanlage und die jederzeit gewährte Hilfe. Die ständig mit ihm geführten fruchtbaren Diskussionen über verfahrenstechnische Probleme und seine kreativen Ratschläge trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.
- Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. U. Hagen, der es mir ermöglichte die Arbeit in seinem Institut durchzuführen.
- Herrn Prof. Dr. med. vet. K. Tempel für die Vermittlung und Betreuung der Arbeit und die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung
- Herrn H. Kirsch (Techn. Angestellter) und Herrn A. Wolf (Physiklaborant), die die Bestrahlungsanlage bedienten, die TLD-Messung vorbereiteten und mich bei deren Durchführung freundlich und unkonventionell unterstützten.
- Herrn Dr. J.F. Knowles, für die Einführung in die TLD-Meßtechnik.
- Frau B. Semder (vet.-met.-techn. Assistentin) und Frau M. Zengerle (Biologielaborantin), für ihre Geduld, wertvollen verfahrenstechnischen Hinweise und ihren engagierten Einsatz.
- H. Klug, und recht herzlich bei B. Seitz, die ebenfalls ihre Dissertation in der Abteilung durchführten, für ihr kollegiales Engagement.

LEBENS LAUF

Thomas Mattern	geb. am 21. Juli 1955 in Ebertsheim
Eltern	Heinz Mattern, Schlosser Anny Mattern, geb. Wahl
Schulausbildung	1962-1966 Volksschule Ebertsheim 1966-1974 Leininger-Gymnasium Grünstadt Mai 1974 Abitur
Wehrdienst	1974-1976 Ausbildung zum Reserveoffizier
Lehre	1977-1979 Winzer
Hochschule	1979-1981 Studium der Tiermedizin an der Freien Universi- tät Berlin 1981-1985 Studium der Tiermedizin an der Ludwig- Maximilians Universität München Januar 1985 Tierärztliches Staatsexamen

